N° D'ORDRE :
714

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Jean ABRAHAM

PREMIÈRE THÈSE

Quelques aspects du rôle nutritionnel des antibiotiques chez le rat

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 10 Juin 1961 devant la Commission d'examen

Mlle LE BRETON — Président
Mlle VEIL
M. LENDER — Examinateurs

R. BIBLIOTECA

N° D'ORDRE :
714

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

Jean ABRAHAM

PREMIÈRE THÈSE

Quelques aspects du rôle nutritionnel des antibiotiques chez le rat

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 10 Juin 1961 devant la Commission d'examen

Mlle LE BRETON — Président
Mlle VEIL
M. LENDER — Examinateurs

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... J. PERES

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure
DE BROGLIE	T	Théories physiques
PRENANT	T	Anatomie et histol. comparés
PERES	T	Mécanique des fluides et applications
BOURCART	T	Géogr. physique et Géol. dynamique
PLANTEFOL	T	Botanique
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST	T	Chimie organique
BOULIGAND	T	Analyse appliquée à la Géométrie
CHAUDRON	T	Chimie appliquée
WYART	T	Minéralogie et Cristallogr.
TEISSIER	T	Zoologie
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay)
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité
MONNIER	T	Physiologie des Fonctions
PIVETEAU	T	Paléontologie
ROCARD	T	Physique (E.N.S.)
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.)
LAFFITTE	T	Chimie Générale
FAVARD	T	Géométrie supérieure
COULOMB	T	Physique du Globe
Mlle COUSIN	T	Biologie
CHRETIEN	T	Chimie minérale
DRACH	T	Zoologie
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique
RIVIERE	T	Géologie (Orsay)
GAUTHERET	T	Biologie (PCB)
R. LUCAS	T	Recherches Physiques
A. THOMAS	T	Biol. cellulaire
ARNULF	T	Optique appliquée
M. MORAND	T	Physique Enseignement
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.)
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides
DANJON	T	Astronomie
PETIT	T	Biologie maritime
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique
GALLIEN	T	Embryologie
EICHHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.)
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie Physique
THELLIER	T	Physique du Globe
L'HERITIER	T	Biologie Générale (Orsay)
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay)
PONCIN	T	Mécanique générale
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres
QUELET	T	Chimie organique
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER	T	Chimie macromolécul.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie
JUNG	T	Pétrographie
TRILLAT	T	Microscopie et diffract. électronique
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale
JACQUINOT	T	Spectroscopie (Orsay)
VASSY	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES	T	Théories physiques
PRUVOST	T	Géologie
AMIEL	T	Chimie des solides
HOCART	T	Minéralogie et Cristallogr.
J.P. MATHIEU	T	Recherches Physiques
COUTEAUX	T	Biol. animale (PCB)
MAY	T	Zoologie (Orsay)
CHOQUET	T	Théor. des fonctions et Topologie
FELDMANN	T	Biol. végétale (P.C.B.)
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay)
JOST	T	Physiologie comparée
FORTET	T	Calcul des Probabilités
SCHWARTZ	T	Calc. diff. et Intégr.
CHOUARD	T	Physiologie végétale
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.)
BRELOT	T	Calcul différentiel
NORMANT	T	Synthèse organique générale
BENARD	T	Chimie (E.N.S.C.P.)
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.)
DUGUE	T	Statistiques mathém.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie végétale (E.N.S.)
MARECHAL	T	Optique théorique et appliquée
KIRRMANN	T	Théories chimiques
CHADEFAUD	T	Botanique
Mlle LE BRETON	T	Physiologie
SALEM	T	Mathématiques générales
LELONG	T	Mathématiques générales
DEVILLERS	T	Anatomie et Histol. comparées
EHRESMANN	T	Topologie algébrique
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.)
GLANGEAUD	T	Géogr. physique et Géologie dynamique
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.)
PISOT	T	Calcul des Probabilités
ROCH	T	Géologie
SCHATZMANN	T	Astrophysique
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales
LENNUIER	T	Physique (P.C.B.)
RIZET	T	Génétique (Orsay)
ROUTHIER	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Relativité
DIXMIER	T	Mathématiques (MPC)
SOUCHAY	T	Chimie (P.C.B.)
AIGRAIN	T	Electrotechn. générale
BRUSSET		Chimie minérale
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX	T	Chimie biologique
Mme HUREL-PY		Biol. vég. (P.C.B.)
PIAUX	T	Chimie (S.P.C.N.)
BRUN	T	Mécanique exper. des Fluides
LEDERER	T	Chimie biologique
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.)
Mme LELONG	T	Mathem. (E.N.S.)
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.)
COTTE	T	Physique (M.P.C.)
DUBOIS J.E.	T	Chimie (M.P.C.)
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.)
MICHEL André	T	Chimie Minérale (Orsay)
OLMER	T	Energétique Gle
ROUAULT	T	Physique
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée
BARCHEWITZ	T	Chimie Physique
BROSSEL	T	Physique atomique
BUSER		Biologie animale (P.C.B.)
CAMUS		Biologie végétale (P.C.B.)
CASTAING	T	Physique (Orsay)
CURIEN	T	Minéralogie et cristallographie
MOYSE	T	Physiol. Vég. (Orsay)
PANNETIER	T	Chimie (Orsay)
POSSOMPES	T	Biologie animale (P.C.B.)
PULLMANN		Chimie théorique
TEILLAC	T	Physique nucléaire et radioactivité
TONNELAT		Biol. physico-chimique
VILLE	T	Econométrie
WILLEMART		Chimie (P.C.B.)
DODE	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN	T	Physique (S.P.C.N.)
GUINOCHET	T	Biol. Vég. (Orsay)
ROLLET	T	Chimie (P.C.B.)
Mlle JOSIEN	T	Chimie (P.C.B.)
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes
ARNOULT	T	Electronique (Orsay)
CHAPELLE	T	Physique (Orsay)
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay)
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay)
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS G.	T	Géologique
ALLARD	T	Chimie Physique
BERTHELOT	T	Physique fondamentale des Hautes Energies (Orsay)
BRICARD	T	Météorologie
Mme ALBE-FESSARD		Psychophysiol.
FRIEDEL		Physique des Solides (Orsay)
M. JULIA		Chimie Organ. Structurale
LENDER		Biol. Animale (S.P.C.N.) (Orsay)
MAGAT		Physico-chimie des Rayonnements
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie
MONOD	T	Biochimie cellulaire
BENOIT	T	Physiologie animale (Orsay)
DE POSSEL	T	Analyse numérique
CHARLOT	T	Chimie analytique
HAISSINSKY	T	Radiochimie
LEMEE	T	Physiologie B.M.P.V. (Orsay)
GUERIN	T	Chimie (Orsay)
CHATELET M.		Chimie (P.C.B.)
JEAN		Physique (Orsay)
MATTLER	T	Physique (Orsay)
MICHEL (Louis)		Physique théorique (Orsay)
RUMPF		Chimie (P.C.B.)
BERGERARD		Biol. Anim. (S.P.C.N.)(Orsay)
BERTEIN		Electronique (Orsay)
BOUISSIERES		Chimie des Radioéléments (Orsay)
Mme COUTURE		Thermodynamique et Mécanique Physique
ELLENBERGER		Géologie appliquée
FRANC		Biologie animale (P.C.B.)
SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay)
STOLKOWSKI		Physiologie animale (P.C.B.)
ACHER		Chimie Biologique (Orsay)
BAUDOIN		Biologie
BEAUMONT		Biologie animale
BLAMONT		Géophysique Ionosphère
BOURREAU		Biologie Végétale S.P.C.N. (Orsay)
CURIE D.		Physique (M.G.P.)
DURAND-DELGA		Géologie
FREON		Chimie Organique (Orsay)
HELLER		Physiologie végétale
TORTRAT		Calcul des Probabilités
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.)
MAGNAN	T	Physique (P.C.B.)
DAUDEL		Mécanique Ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire
Mlle FOURCROY		Biologie Végétale (S.P.C.N.)
BARRAUD		Physiologie Cellulaire
NOIROT		Evolution des êtres organisés
Mme FOURES-BRUHAT	T	Mécan. Analytique et Mécanique céleste
Mlle VEIL		Physiologie Générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et Expérimentale
LACOMBE	T	Métallurgie (Orsay)
BROCHARD	T	Physique P.C.B. (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Mathématiques M.P.C. (Orsay)
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay)

Secrétaire général ..... R. POULLAIN

A mes Parents,

A mon Epouse,

Pour mes Enfants.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538123_0026

Au moment ou s'achève la rédaction de ma thèse il me reste l'agréable devoir de remercier tous ceux qui m'ont aidé dans cette entreprise.

Ma gratitude va d'abord vers Monsieur R. Jacquot, *Directeur du Centre de Recherches sur la Nutrition. C'est lui qui m'a proposé ce sujet de recherches. Il m'a constamment aidé de ses directives et de ses conseils prodigués avec la plus grande bienveillance et c'est encore lui qui m'a guidé dans la rédaction de ma thèse.*

Il a usé de son influence pour me permettre de prendre tous les contacts nécessaires à la poursuite de mon travail. Qu'il sache ici combien j'apprécie tout ce que je lui dois et avec quel plaisir je me permets de lui faire l'Hommage de ce travail.

J'exprime également ma respectueuse reconnaissance à Mademoiselle Le Breton *qui, malgré un labeur écrasant, a bien voulu consacrer de longues heures à la discussion de ce travail et accepter de présider mon Jury. J'associe dans une même reconnaissance Mademoiselle* Veil *et Monsieur* Lender *qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir, avec elle, juger cette thèse.*

J'ai également plaisir à dire ma gratitude à Mademoiselle Bourdel *et à Monsieur* Blum *pour la mise au point de certaines techniques, ainsi qu'à Mademoiselle* Terroine *dont la haute culture scientifique m'a été précieuse.*

A Messieurs Cadet et Rerat *qui, avant moi et toujours sous la direction de Monsieur* Jacquot, *avaient commencé l'étude du rôle nutritionnel des antibiotiques. Je dis tout le profit que j'ai pu tirer de nos discussions.*

En dehors du Laboratoire, je dois une profonde gratitude à ceux dont les directives m'ont été si utiles. Monsieur le Professeur Kayser, *Messieurs les Professeurs* Cahn *et* Houget *m'ont utilement conseillé pour la mesure des échanges respiratoires. Mademoiselle* Moule *a bien voulu m'apprendre les méthodes de dosage des acides nucléiques.*

Je n'aurais garde d'oublier tous ceux qui ont rendu possible la mise au point technique de ce travail. Je pense aux Maîtres-Ouvriers du Centre National de la Recherche Scientifique : Messieurs Boudet, Gibault, Houée, Kieffer *et leurs compagnons.*

Leur aide a été rendue possible grâce à la compréhension de Messieurs Rose *et* Demon, *directeurs des Laboratoires de Bellevue, je leur exprime ici ma respectueuse gratitude.*

Monsieur le Professeur Terroine *m'a grandement aidé dans l'orientation de mes recherches et dans leur interprétation. En me permettant de participer aux Journée sde la Commission des Antibiotiques du C.N.C.E.R.N.A., il m'a permis de rencontrer de nombreux chercheurs dont les travaux joints à ses*

critiques et suggestions ont facilité ma tâche et élargi mes horizons, je l'assure ici de ma profonde gratitude.

Je remercie également tous les membres du Laboratoire de l'amical soutien que j'ai trouvé auprès d'eux. Je ne peux les citer tous mais je suis sûr qu'ils comprendront que j'insiste sur ceux avec lesquels j'ai été plus directement en rapport dans l'élaboration de cette thèse.

Au début de ce travail la collaboration de Mademoiselle O. Champigny *m'a été particulièrement précieuse, qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères et amicaux remerciements.*

Madame de Saintaurin *m'a secondé par la suite, qu'elle sache combien je lui sais gré de l'important travail qu'elle a ainsi accompli utilisant les techniques les plus variées avec une parfaite compétence.*

Je dois enfin une mention toute spéciale à Madame Seige *qui avec la plus grande amabilité a bien voulu assurer la frappe de ce manuscrit. Je la remercie vivement de son dévouement.*

*
* *

Mes remerciements vont enfin à Monsieur Ponchot *qui a effectué le tirage ronéo de cette thèse et à Monsieur* Chuit *qui a organisé sa publication depuis la refonte du manuscrit jusqu'à la correction des épreuves.*

QUELQUES ASPECTS DU ROLE NUTRITIONNEL DES ANTIBIOTIQUES CHEZ LE RAT

INTRODUCTION

L'extraordinaire développement de la production et de l'utilisation des antibiotiques est certainement une des caractéristiques de l'époque actuelle.

Jusqu'en 1950, ces substances étaient utilisées à seule fin de thérapeutique. C'est alors qu'à la suite des travaux de Moore et coll. [1], et surtout de Stockstad et Jukes [2] se développa l'usage des antibiotiques en alimentation afin de stimuler la croissance des animaux d'élevage. Dans le cadre des « substances auxiliaires de l'alimentation » les antibiotiques ont bientôt joué le premier rôle. Aussi de nombreux travaux leur ont-ils été consacrés.

Il s'est agi tout d'abord de préciser les conditions d'utilisation pratique permettant de « rentabiliser » leur emploi au maximum, en définissant la nature et la dose du produit à utiliser selon l'espèce animale envisagée, le régime alimentaire, les conditions d'élevage et le but zootechnique poursuivi.

Mais, bien vite, on s'est soucié de comprendre et d'analyser le mécanisme d'action des antibiotiques sur la croissance. Le nombre d'études poursuivies sur ce problème est considérable et justifie l'abondance des mises au point et des revues de synthèse consacrées à « l'antibiosupplémentation » des rations animales [3 à 10]. En France même, sous l'égide du C.N.E.R.N.A., le Professeur Terroine a créé une Commission des Antibiotiques [11 à 13] qui se réunit régulièrement et permet aux chercheurs de confronter leurs travaux et leurs conclusions. En nous inspirant de ces textes, nous nous bornerons à rappeler les trois grands groupes d'hypothèses formulées au sujet de l'antibiosupplémentation.

Rôle thérapeutique des antibiotiques. — Bien qu'utilisés à doses faibles dans l'alimentation, les antibiotiques n'en conservent pas moins leurs propriétés antibactériennes. On a pensé qu'ils pouvaient entraîner la diminution, sinon la disparition, de germes plus ou moins pathogènes et cela à différents niveaux. La preuve définitive de cette sélection microbienne n'est cependant pas formelle, car on constate de grandes divergences entre les auteurs quant au changement de flore des animaux antibiosupplémentés.

Action d'épargne des antibiotiques. — Comme les antibiotiques valorisent l'efficacité de croissance de rations déséquilibrées, on en a déduit qu'ils jouissaient d'un pouvoir d'épargne à l'endroit de métabolites essentiels.

Rôle métabolique des antibiotiques. — Certains auteurs attribuent un rôle dans l'anatomie (morphologie de l'appareil digestif), dans la régulation hormonale et dans l'orientation générale des synthèses (modifications spécifiques de la composition corporelle).

Mais, il n'existe à l'heure actuelle aucune théorie rendant compte à elle seule de l'effet des antibioti-

ques sur le développement pondéral. On peut même dire que chaque grand groupe d'hypothèses compte autant d'arguments expérimentaux en sa faveur que d'arguments contraires. D'ailleurs, les travaux sont effectués dans des conditions expérimentales presque toujours différentes. Dans la très abondante littérature consacrée à l'antibiosupplémentation, il est rare de trouver des protocoles expérimentaux identiques, qu'il s'agisse du choix de l'espèce animale, de l'âge des sujets, de la nature du régime et du critère adopté. C'est à la suite de cette constatation que nous avons entrepris nos propres investigations dans un cadre précis, donc limité. Nos études portent sur le rat blanc soumis à des types d'alimentation parfaitement définis.

Dans un premier temps, nous avons recherché quels étaient les régimes alimentaires susceptibles d'être valorisés par les antibiotiques et notamment par l'auréomycine, la croissance du rat étant prise comme test.

Puis, nous avons voulu voir dans quelle mesure cette stimulation de croissance s'accompagnait de modifications des grands processus métaboliques : digestibilité, rétention azotée, dépense énergétique.

Enfin, nous avons tenté de savoir si l'usage des antibiotiques influençait spécifiquement la composition de l'organisme et agissait directement sur les compartiments corporels : eau, lipides, protides, acides nucléiques.

Dans ces différentes parties de notre étude expérimentale, nous avons étudié conjointement la stimulation de croissance induite par les antibiotiques et le bénéfice pondéral qui résulte du bon équilibre des amino-acides de la ration. Autrement dit, nos recherches ont tenté de discriminer les modalités d'action des substances auxiliaires de l'alimentation (antibiotiques) et celles de nutriments essentiels (amino-acides).

I. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR LE DEVELOPPEMENT PONDERAL

Il est facile de faire varier le taux des constituants d'une ration : glucides, lipides, protides, sels et vitamines. On peut y adjoindre ou non des antibiotiques, type même des substances auxiliaires de l'alimentation. Il devient dès lors possible de comparer l'action d'un nutriment donné à celle d'un antibiotique donné et de voir dans quelle mesure le second peut pallier les insuffisances du premier, la croissance pondérale étant prise comme critère.

Cet aspect du problème a déjà été abordé. Une double impression se dégage des travaux expérimentaux et des observations pratiques. D'une part, certains nutritionnistes estiment que l'effet relatif des antibiotiques sur le développement pondéral est d'autant plus manifeste que le régime est plus déséquilibré. D'autre part, l'usage veut qu'on utilise des rations parfaitement équilibrées et, de plus, antibiosupplémentées. A vrai dire, il est difficile de mettre en parallèle des résultats obtenus dans des conditions expérimentales très différentes, tant dans le mode d'alimentation (*ad libitum* ou limitée) que dans l'espèce animale étudiée (mammifères, oiseaux et même poissons) et dans le mode de distribution des antibiotiques (incorporation à la noùrriture, injection, implantation) et cela, pendant tout ou partie de la période de croissance et d'engraissement. Le nombre de produits utilisés est également très grand et la législation française actuelle autorise l'usage d'une dizaine d'entre eux dans l'alimentation du bétail.

Il nous a donc paru intéressant de reprendre systématiquement une série d'essais en éliminant au maximum toute cause interférente.

Les expériences se sont poursuivies dans la même animalerie, minimisant ainsi l'influence du « microbisme latent » parfois invoquée pour expliquer l'efficacité de croissance des antibiotiques [14, 15, 16]. Elles portaient sur la même souche de rat blanc (Wistar américain CF). Les animaux étaient pris au même âge puisque l'on a prétendu que les effets de l'antibiosupplémentation variaient en fonction de l'âge. Les régimes étaient strictement définis et différaient entre eux par une seule variable concernant le taux du nutriment étudié et par la présence ou l'absence d'antibiotiques. Etant donné les travaux déjà poursuivis à notre laboratoire par Calet et Rérat [3] sur les vitamines B, notre attention s'est essentiellement portée sur les protides et les lipides.

L'objet des recherches présentées dans ce chapitre est le suivant :

— dans quelle mesure le taux des protides alimentaires d'une part, celui des lipides d'autre part — toutes conditions étant égales par ailleurs — affectent-ils le développement pondéral du rat blanc ?

— dans quelle mesure l'antibiosupplémentation modifie-t-elle la valeur de croissance de chacun des régimes étudiés ?

A. — Conditions expérimentales et conduite des essais

Les régimes sont décrits dans le tableau I. Ils sont alloués sous forme de pâtée obtenue par l'incorporation d'une certaine quantité d'eau qui n'entrera pas dans la présentation des résultats, ceux-ci étant toujours exprimés en fonction de la matière sèche. Dans tous les cas, les variations des taux protidiques ou lipidiques se font aux dépens des glucides. Les rations suivantes ont été étudiées avec ou sans antibiotique :

— régime équilibré alloué soit *ad libitum* (Référence), soit en quantité contrôlée (Restreint) ;

TABLEAU I

Composition des régimes

	Régime de référence équilibré	Régime a taux protidique variable							Régime a taux lipidique variable	
		Proteiprive	Farine blanche	Farine blanche + lysine	Caséine 8 %	Céréales + arachide	Céréales arachide + levure	Hyperprotéique	Lipidoprive	Hypolipidique
Caséine	18	—	—	—	8	—	—	76,5	18 (4)	18 (4)
Poudre d'œuf délipidée	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—
Levure	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—
Farine d'arachide	—	—	—	—	—	8	5	—	—	—
Farine de céréales	—	—	85 (1)	84 (1)	—	83 (2)	83 (2)	—	0,1	0,1
L cystine	0,1	—	—	—	0,1	—	—	—	—	—
DL lysine	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Saccharose	67,5	75	—	—	77	—	—	—	74,5	74
Amidon	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—
Huile (5)	3	10	3	—	3	5	—	3	—	0,5
Margarine	5	—	5	5	5	—	—	5	—	—
Cellulose	2	2	2	2	2	—	—	—	2	2
Agar-agar	—	—	—	—	2	—	—	3 (3)	—	—
	4	2	4	4	4	3	3	4	4	4
Mélange vitaminique	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1
Choline	0,4	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Antibiotique utilisé pour le lot expérimental (6)	A	A	A	A	A	E	E	A	A	A

(1) Farine de céréales = farine de blé.
(2) Farine de céréales = farine d'orge 38 % + farine de blé 40 % + farine de lysine 5 %.
(3) L'agar-agar a été choisi comme ballast car il permet de préparer un gel (trois parties d'eau pour une de sec), évitant le gaspillage d'un mélange particulièrement friable.
(4) Caséine dévitaminée trois fois, donc délipidée.
(5) Huile d'arachide, souf le régime hypolipidique qui contient de l'huile de tournesol.
(6) A = Auréomycine (100 mg/kg); E = érythromycine (50 mg/kg).

— régime *ad libitum* à taux protidique variable : protéiprive, hypoazoté, normal et hyperazoté; les régimes hypoazotés utilisaient des protides de valeurs biologiques différentes et la supplémentation par la lysine;

— régime *ad libitum* à taux lipidique variable : lipidoprive, hypolipidique, normal.

Notons enfin qu'un soin spécial a été apporté à l'équilibre vitaminique des régimes afin qu'aucune déficience, même légère, ne puisse influencer la croissance. Comme l'avait déjà fait Calet [3, 17], nous utilisons un excès de vitamines B et de choline. Cette mesure limite le plus possible les synergies décrites entre vitamines et antibiotiques. (La composition du mélange vitaminique est donnée dans le tableau II).

TABLEAU II

Composition du mélange vitaminique (en grammes par kg)

Thiamine (B_1)	0,800
Nicotinamide (PP)	3,000
Pyridoxine (B_6)	0,800
Riboflavine (B_2)	1,500
Pantothénate de calcium	3,000
Cyanocobalamine (B_{12})	0,003
Acide folique	0,100
Inositol	50,000
Acide Paraaminobenzoïque	50,000
Vitamine E	3,000
Vitamine K	0,500
Amidon ou caséine dévitaminée qsp	1 000,000

Les animaux étaient pris au sevrage (entre 40 et 50 g) et placés en cages individuelles. La durée des essais a été variable; nous avons limité l'exposé des résultats aux quatre premières semaines d'expérience qui représentent non seulement la phase la plus active de la croissance, mais également la période où les antibiotiques ont le maximum d'action [18 à 22], ce que nous avons d'ailleurs vérifié [12].

Le mélange salin utilisé est celui d'Osborne et Mendel dont la composition est rappelée dans le tableau III.

Tableau III

Composition du mélange salin (en grammes par kg)

Carbonate de potassium	565,2
Carbonate de calcium	539,2
Carbonate de sodium	136,8
Carbonate de magnésium	96,8
Sesquicitrate ferrique	25,36
Acide orthophosphorique	412,0
Acide chlorhydrique	213,6
Acide citrique	444,4
Acide sulfurique	36,8
Iodure de potassium	0,08
Sulfate de manganèse	0,632
Fluorure de sodium	0,96
Alun de potassium	0,10

Le régime protéiprive, qui ne permet évidemment aucune croissance, fait exception quant à l'âge des animaux; dans ce cas nous avons utilisé des rats de 125 grammes dont nous avons étudié la chute de poids.

Le régime équilibré restreint a la composition du régime de référence, mais il est alloué en quantité limitée à 45 % de celle ingérée par les animaux nourris *ad libitum*.

B. — Résultats expérimentaux

Deux points sont à considérer : d'une part, l'efficacité de croissance des différents régimes par rapport au régime de référence; d'autre part, l'aptitude des antibiotiques à valoriser ces régimes en fonction de leur efficacité propre de croissance.

1. — *Valeur de croissance des différents régimes*

Dans le tableau IV, nous avons rapporté les résultats obtenus avec les différents régimes (sans antibiotiques) et nous les avons classés par ordre d'efficacité sur la croissance.

Du point de vue développement pondéral, les régimes hyperprotéique et hypolipidique donnent des valeurs très voisines de celles du régime de référence (équilibré *ad libitum*) et les différences apparentes ne sont pas significatives statistiquement.

Par rapport au régime de référence, le régime hyperprotéique correspond à une substitution des protides aux glucides : ce changement reste sans effet sur la croissance pondérale. C'est dire que, lorsque les besoins spécifiques sont couverts, l'énergie nécessaire à la croissance peut être fournie indifféremment par les glucides, les lipides ou les protides.

Au contraire, toute modification quantitative ou qualitative qui affecte les besoins spécifiques retentit sur le gain de poids vif. La sous-alimentation (régime équilibré restreint) diminue la croissance proportionnellement au degré de restriction. La suppression des acides gras essentiels (lipidoprive) la restreint de 20 % environ. Mais les plus fortes variations s'observent en modifiant le taux ou la nature des protides. La seule limitation quantitative (caséine à 8 p. 100) a moins d'effet préjudiciable qu'un déséquilibre qualitatif. Pour un taux protidique identique, le mélange

Tableau IV

Croissance et indice de consommation en fonction des différents régimes (durée expérimentale : 28 jours)

Régimes	Efficacité	Gain de poids global par rat (g)	Gain de poids par jour et par rat (g)	Indice de consommation
Equilibré *ad libitum*	1	111	4	2,5
Hyperprotéique	2	109	3,9	2,3
Hypolipidique	3	100	3,8	3,2
Lipidoprive	4	84	3	4
Caséine (8 % de protides)	5	64	2,3	5,1
Farine céréales + arachide + levure (13 % protides)	6	56	2	5,1
Equilibré restreint	7	45,5	1,6	2,8
Farine céréales + arachide (13 % protides)	8	37	1,3	5,6
Farine blanche + lysine	9	28	1	4,3
Farine blanche (8 % protides)	10	6	0,2	10,7
Protéiprive	11	— 42	— 1,5	—

arachide + levure est supérieur à l'arachide seule. La farine blanche se classe en dernier, comme le laissait prévoir le faible pourcentage et la médiocrité des protides qu'elle contient. La correction du facteur limitant (farine + lysine) retentit immédiatement sur le développement pondéral, bien que pratiquement le taux protidique du régime ne soit pas changé. Ces résultats confirment pleinement la notion défendue depuis longtemps par Terroine [23] selon laquelle la quantité de protides nécessaire à la satisfaction du besoin azoté dépend essentiellement de leur qualité. Les valeurs des indices de consommation varient toujours en raison inverse des gains de poids, sauf dans le cas de la restriction globale.

En bref, les rations expérimentées offrent un éventail très large de réponses pondérales qui va du maximum au minimum. Dans quelle mesure l'action des antibiotiques dépend-elle des aptitudes propres du régime à stimuler la croissance pondérale ?

2. — *Effets des antibiotiques en fonction de l'efficacité du régime*

Pour permettre la comparaison, les effets de l'antibiosupplémentation (A) sont exprimés en valeur relative, le coefficient 100 étant donné aux performances obtenues avec les régimes sans antibiotiques (tableau V).

Tableau V

Influence relative des antibiotiques en fonction de l'efficacité des régimes

	Efficacité propre du régime	Gain de poids		Indice de consommation	
		T.	A.	T.	A.
Equilibré	1	100	103	100	100
Hyperprotéique	2	100	103	100	100
Hypolipidique	3	100	108	100	99
Lipidoprive	4	100	110	100	97
Caséine (8 % protéines)	5	100	120	100	85
Arachide + levure	6	100	144	100	81
Equilibré restreint	7	100	98	100	102
Arachide	8	100	151	100	85
Farine + lysine	9	100	150	100	86
Farine	10	100	150	100	73
Régime protéiprive (perte de poids)		100	100		

L'efficacité relative des antibiotiques est inversement proportionnelle à la qualité du régime. Les rations qui donnent les meilleures croissances ne sont pas valorisées par l'auréomycine. C'est le cas des régimes équilibré, hyperprotidique, hypolipidique, pour lesquels les différences entre témoins et antibiosupplémentés n'atteignent pas le seuil de signification. Inversement, la valorisation des rations de mauvais rendement est considérable; elle atteint 50 % avec les régimes les plus médiocres. Sur ce point, nous confirmons donc pleinement une règle déjà établie par différents auteurs, à savoir que l'action des antibiotiques est d'autant plus manifeste que la ration est plus déséquilibrée [24 à 28].

Par contre, nous ne saurions souscrire à l'assertion qui veut que les meilleurs résultats pratiques soient obtenus avec une ration équilibrée enrichie d'antibiotiques. Dans le cadre de nos expériences un régime équilibré se suffit à lui seul et son efficacité n'est en rien modifiée par adjonction d'antibiotiques. Cela peut provenir du soin tout particulier que nous avons apporté à maintenir un bon état sanitaire. Dès lors, nos résultats ne s'opposent plus à ceux de Kon. et coll. [14, 15, 29] qui ont montré qu'en absence de toute infection et avec une nourriture équilibrée les poulets ne réagissaient pas aux antibiotiques; ceci est à plus forte raison valable pour les animaux « germ free » [30]. Enfin, nous voyons également que l'auréomycine n'a aucun rôle d'épargne chez les animaux protéiprives, la perte de poids étant analogue dans les lots témoins et expérimentaux.

De cette enquête, il résulte que l'antibiosupplémentation n'agit que dans le cadre bien défini des carences partielles. Sans influence lorsqu'elle accompagne des rations bien équilibrées, elle est également inefficace lors d'une déficience totale de métabolites indispensables.

Par contre, elle pallie apparemment certaines insuffisances quantitatives ou qualitatives.

B. — Discussion

1. — *Hiérarchie des régimes*

Les données précédentes montrent que l'antibiosupplémentation valorise parfois un régime au point de

lui donner l'efficacité de croissance d'une ration mieux équilibrée. Un même résultat peut donc être atteint par des voies différentes : soit en jouant sur l'équilibre du régime, soit en utilisant des antibiotiques. Les valeurs du tableau VI en sont la preuve :

TABLEAU VI

Nature du régime	Gain de poids par rat et par jour (g)
Farine blanche + arachide	1,3
Farine blanche + lysine + auréomycine	1,5
Régime équilibré restreint	1,6
Caséine 8 %	2,3
Arachide + érythromycine	2,1
Caséine 8 % + auréomycine	2,8
Arachide + levure + érythromycine..	2,9

A première vue il semblerait donc que les antibiotiques améliorent la valeur biologique des protides. Ainsi l'addition d'auréomycine à un régime hypoprotéique à 8 % de caséine augmente le gain de poids et par là-même élève la valeur du Coefficient d'Efficacité Protéique, test utilisé dans la mesure des valeurs biologiques. De même, le mélange « arachide + érythromycine » a la même efficacité apparente que la caséine au taux de 8 p. 100; cependant la valeur biologique des protides du premier régime est très inférieure à celle de la caséine supplémentée en cystine.

De telles équivalences avaient déjà été signalées et ont donné naissance à la notion selon laquelle les antibiotiques corrigent les rations déficientes en azote. En ne tenant compte que des vitesses de croissance, il était légitime, en effet, de parler de pouvoir d'épargne et même de vicariance entre amino-acides et antibiotiques, thèse maintes fois défendue.

2. — *Relations entre antibiotiques, taux d'ingestion et vitesse de croissance*

En règle générale, lorsque les antibiotiques stimulent la croissance ils augmentent parallèlement l'appétit de l'animal. Carpenter [31] a posé sur un plan général le problème des relations entre la quantité de nourriture ingérée et le développement pondéral; Rérat [12] l'a repris au sujet des antibiotiques. Peut-on répondre à la question : les animaux grossissent-ils plus parce qu'ils mangent davantage ou au contraire mangent-ils davantage parce qu'ils grossissent plus vite ?

Pour cela il fallait établir pour des animaux de même âge la relation liant la nourriture ingérée (y) au gain de poids (x).

Le calcul statistique nous a montré que ces relations étaient linéaires.

Le résultat de ces calculs est rapporté dans le graphique de la figure 1.

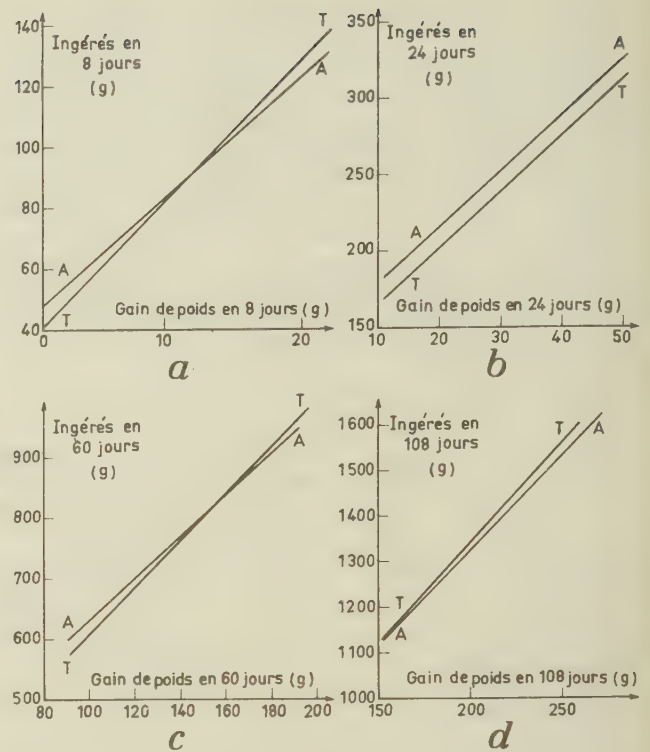

FIG. 1. — Relations entre ingérés et gains de poids dans le régime farine lysine.

a) au bout de 8 jours :
Lot T: $y = 4{,}17\ x + 40{,}3$
Lot A: $y = 3{,}49\ x + 48{,}3$

b) au bout de 24 jours :
Lot T: $y = 3{,}96\ x + 125{,}4$
Lot A: $y = 3{,}85\ x + 144{,}4$

c) au bout de 60 jours :
Lot T : $y = 3{,}84\ x + 227$
Lot A : $y = 3{,}43\ x + 293$

d) au bout de 108 jours :
Lot T: $y = 4{,}46\ x + 445$
Lot A: $y = 4{,}23\ x + 473{,}1$

Pour un régime donné les droites représentatives des lots témoins (T) et antibiosupplémentés (A) ne peuvent être considérées comme statistiquement différentes. La même relation relie donc le gain de poids aux ingesta indépendamment de la présence ou de l'absence d'antibiotiques. De nombreuses expériences de « pair feeding » ont montré que les antibiotiques gardent leur efficacité avec des régimes à taux d'ingestion contrôlé. Il semble que l'on puisse dire que les antibiotiques favorisent d'abord la croissance et par voie de conséquence accroissent les besoins alimentaires et stimulent l'appétit. D'ailleurs, au cours d'une expérience de libre choix, nous n'avons remarqué aucune préférence particulière pour le régime enrichi en auréomycine. Les expériences de Tomlin [32] confirment ce fait. Ce n'est pas par une augmentation de l'appétence du régime que les antibiotiques stimulent la croissance.

D. — RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Le développement pondéral du rat a été étudié d'une part en fonction de la nature du régime alimentaire, d'autre part en fonction de l'antibiosupplémen-

tation. Un régime de référence (régime équilibré *ad libitum*) permet d'obtenir la meilleure croissance et l'indice de consommation le plus bas. La comparaison de l'efficacité des autres rations se fait pour une même durée de référence pendant laquelle la croissance est linéaire.

L'absence d'acides gras essentiels déprime légèrement la croissance (20 p. 100 environ).

La modification du taux ou de la nature des protides a une répercussion beaucoup plus importante et les résultats sont conformes à la hiérarchie des protides basée sur la valeur biologique.

Mais lorsque les besoins spécifiques, et notamment le besoin azoté, sont largement couverts, on constate une interchangeabilité complète entre protides et glucides ou bien entre lipides et glucides.

Les gains de poids extrêmes vont de 4 g par jour (régimes de référence, hyperprotéique et hypolipidique) à 0,2 g (régime à la farine blanche).

Grâce à une surveillance très stricte de l'état sanitaire de notre élevage nous avons minimisé le plus possible le rôle thérapeutique qu'exercent les antibiotiques pour tenter de limiter notre étude à l'aspect nutritionnel de leur activité.

Dans ces conditions l'antibiosupplémentation n'est efficace que dans le cadre des insuffisances partielles. Les antibiotiques étudiés n'ont pas d'effet avec les rations les plus efficaces : régimes de référence, hyperprotidique et hypolipidique. Ils sont également sans action lors de la carence totale de métabolites indispensables : régimes protéiprive et lipidoprive. Par contre, ils améliorent le rendement de régimes contenant des protides de valeur biologique moyenne ou médiocre: levure, arachide, farine blanche seule ou supplémentée par la lysine. Le bénéfice relatif de l'antibiosupplémentation est d'autant plus important que l'efficacité protidique du régime est plus faible. L'effet des antibiotiques sur la croissance pondérale est immédiat et ce n'est que secondairement qu'il augmente le taux d'ingestion.

En jouant soit sur la composition du régime, soit sur l'usage des antibiotiques, on peut donc obtenir la même croissance pondérale.

II. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR LA DIGESTIBILITE DE LA RATION

Introduction et objet du travail

Les facteurs qui améliorent ou diminuent la digestibilité augmentent ou dépriment la vitesse de croissance : le taux de l'utilisation digestive conditionne donc au premier chef l'efficacité d'une ration. Il est d'usage de le traduire par un coefficient, le C.U.D. ou coefficient d'utilisation digestive, dont la formule est la suivante :

$$\text{C.U.D.} = \frac{\text{Elément ingéré} - \text{élément des fécès}}{\text{Elément ingéré}} \times 100$$

$$= \frac{\text{Elément digéré}}{\text{Elément ingéré}} \times 100,$$

le terme élément s'appliquant à la matière sèche, à la matière organique, à l'azote, aux lipides, etc...

Lorsqu'il s'agit d'aliments naturels, les facteurs qui règlent l'utilisation digestive sont bien connus et nous nous bornerons à renvoyer aux ouvrages classiques, notamment au Traité de Terroine [33] en ce qui regarde les C.U.D. azotés.

Le problème est plus complexe lorsqu'on aborde le rôle nutritionnel des antibiotiques. Ainsi que le montrent à nouveau nos expériences sur la croissance, l'usage d'antibiotiques peut déterminer des prises de poids supérieures au développement d'animaux témoins. C'est notamment le cas lorsqu'on utilise des régimes déséquilibrés et partiellement déficients. Il était dès lors tentant d'imputer aux antibiotiques un pouvoir d'épargne à l'endroit de nombreux métabolites : épargne de calories, de protides, de sels minéraux, de vitamines. Beaucoup d'auteurs ont admis cette thèse et il existe sur le sujet une abondante littérature. En analysant l'ensemble des résultats obtenus, on est du reste frappé par leur manque de cohésion. Il n'est pas un ensemble d'observations positives que ne vienne battre en brèche un ensemble d'observations négatives. C'est ce qui ressort nettement des différentes mises au point consacrées à la question et que nous avons citées au début de ce chapitre.

Allant plus loin dans l'hypothèse, on a voulu localiser cette action d'épargne au niveau de l'utilisation digestive : sous l'influence de l'antibiosupplémentation il y aurait une plus grande quantité de nutriments résorbés [34 à 44], d'où un bénéfice nutritionnel pour l'animal. Quelques auteurs [45] observent *in vitro* que les antibiotiques augmentent l'absorption intestinale. Ferrando fait la même constatation sur une anse intestinale isolée [46]. *In vivo* plusieurs observations signalent, depuis les travaux de Gordon [47], que les antibiotiques modifient la morphologie de l'intestin chez le Rat [20, 48], le Porc [49], le Veau [50] et le Poulet [15, 35, 51]. Dans cette dernière espèce, Coates [15] note des variations de poids et de longueur de l'intestin grêle sans changements histologiques.

Mais, selon certains auteurs [50, 51, 52], il y a parallélisme et non causalité entre diminution de l'intestin et stimulation de la croissance.

A côté de ces théories qui mettent en cause les capacités fonctionnelles de l'intestin, d'autres hypothèses invoquent une action des antibiotiques sur la flore digestive. Que l'antibiosupplémentation en modifie le faciès, c'est là un fait certain. L'inhibition de

germes pathogènes semble démontrée et cette action thérapeutique suffirait à expliquer les diminutions de mortalité qu'on observe avec les rations antibiosupplémentées. Il est cependant difficile de parler de sélection microbienne strictement orientée comme le fait remarquer Raibaud [53, 54]. On ne saurait conclure quant au rôle exact des antibiotiques dans la sélection des microbes « utiles » ou « nuisibles » pour l'état nutritionnel de l'hôte [55 à 58], pas plus que sur les conséquences de l'apparition de souches résistantes [29, 50, 59, 60]. Mais la fonction biochimique de la flore intestinale est sans doute, dans ce cas, un facteur plus important que la présence ou l'absence d'une souche donnée [61].

L'influence des antibiotiques sur le métabolisme bactérien apparaît comme un fait plus cohérent bien qu'il soit malaisé de transposer à l'animal les résultats obtenus *in vitro* [62, 63]. Normalement le catabolisme microbien détruit une partie des nutriments du bol digestif. Les amino-acides sont désaminés et décarboxylés, les glucides sont fermentés et dégradés, il y a spoliation de vitamines. Cette activité catabolique est très étendue; elle se manifeste à tous les niveaux intestinaux et même dans l'estomac (Raibaud). Or, les antibiotiques inhibent ce catabolisme comme le prouvent les recherches de François et Michel [64 à 71] et d'autres auteurs [63]. L'action d'épargne, *sensu stricto,* est réelle en sauvegardant au profit de l'hôte de nombreux métabolites essentiels.

Il nous a semblé intéressant de voir ce qu'il en était dans nos conditions expérimentales et de rechercher si les bénéfices pondéraux enregistrés dans certains cas d'antibiosupplémentation allaient de pair avec une meilleure utilisation digestive de la matière sèche et de l'azote de la ration.

A. — Conditions expérimentales et conduite des essais

Pour chaque type de régime nous avons utilisé des rats témoins (T) et des animaux antibiosupplémentés (A) placés dans des cages à métabolisme permettant la mesure exacte des ingérés et la récolte quantitative des fécès.

Il s'agissait tantôt d'essais tournants, durant une semaine chacun, ce qui permettait de tester un plus grand nombre de rats, tantôt d'essais continus portant sur un nombre restreint de sujets pendant toute la période expérimentale.

Les fécès recueillies tous les jours étaient conservées à — 10° en fin d'expérience; une partie aliquote était séchée à 105° pendant 12 heures pour déterminer la matière sèche et une autre partie minéralisée pour doser l'azote total. Nous n'avons pas cherché à discriminer dans la dépense fécale la fraction d'origine endogène et la part revenant aux aliments non digérés.

Les régimes étudiés furent les rations à taux protidique variable dont nous avons exprimé l'efficacité de croissance dans le chapitre précédent.

B. — Résultats expérimentaux

Dans le tableau VII nous avons rapporté nos résultats expérimentaux. Pour faciliter la discussion, nous avons mis en évidence :

— la teneur des fécès en azote;

— le pourcentage de la matière sèche et de l'azote ingéré retrouvé dans les fécès;

— les coefficients d'utilisation digestive (qui sont évidemment le complément à 100 du chiffre précédent).

B. — Discussion

Deux points sont à considérer : la digestibilité propre de chaque régime, l'influence des antibiotiques sur cette digestibilité.

a) Dans nos conditions expérimentales, il est difficile d'établir une relation évidente entre la valeur de croissance et la digestibilité. Certes, le régime de référence présente le double caractère d'être à la fois très efficace pour le développement pondéral et de haute digestibilité. Mais, une ration à base de farine blanche est également de haute digestibilité, alors que sa valeur de croissance est des plus faibles. La valeur nutritive d'une ration dépend, nous l'avons dit, de deux critères d'utilisation : la bonne utilisation digestive des protides de la farine blanche ne suffit pas à pallier les effets de la très médiocre utilisation métabolique due à une faible valeur biologique.

D'autre part nos résultats ne sont pas strictement comparables entre eux. Les différents essais ne portaient pas sur le même laps de temps, ni sur des animaux toujours de même poids et de même âge. Or, l'utilisation digestive varie en fonction de la morphologie de l'animal, comme le rappellent Adrian et Rérat [72].

La seule remarque qui mérite d'être soulignée intéresse les effets du ballast. Celui-ci était constitué par de la mousse de cellulose ou de l'agar-agar dans les régimes synthétiques : référence, hyperprotidique, protéiprive. Dans tous ces cas la digestibilité est très élevée, les valeurs moyennes des C.U.D. globaux et azotés étant respectivement de 95 et 94. Au contraire, les régimes utilisant des aliments naturels (céréales, arachides, levure) ont une digestibilité plus faible. L'utilisation digestive de la matière sèche est en moyenne de 86 % et celle des protides d'environ 80 %. Or, tous ces aliments renferment, non pas de la cellulose pure, mais un complexe ligno-cellulosique appelé « indigestible glucidique » par Guillemet et Jacquot [73]. Nous retrouvons donc la différence signalée par ces auteurs entre les effets digestifs de

TABLEAU VII

Digestibilité des diverses rations

REGIMES	% de la matière sèche ingérée retrouvée dans les fécès	% de l'azote ingéré retrouvé dans les fécès	Teneur des fécès en azote (mg par g)	C.U.D. global (m sèche)	C.U.D. azoté
EQUILIBRÉ *ad libitum*					
Témoin	4,6	6,9	36	95,4	93,1
A	4,5	6,5	34	95,5	93,5
Influence relative de l'antibiotique	— 2,4 %	— 5,8 %	— 5,9 %	+ 0,1 %	+ 0,4 %
RÉGIME PROTÉIPRIVE					
Témoin	4,2	—	27	95,8	—
A	3,9	—	23	96,1	—
Influence relative de l'antibiotique	— 7 %		— 15 %	+ 0,3 %	
RÉGIME FARINE BLANCHE					
Témoin	5,8	12,2	30,5	94,2	87,8
A	5,4	10,3	28	94,6	89,7
Influence relative de l'antibiotique	— 6,9 %	— 15,5 %	— 8,2 %	+ 0,3 %	+ 2,2 %
RÉGIME FARINE BLANCHE + LYSINE					
Témoin	6,8	11	33,2	93,2	89
A	6,1	9,5	29,7	93,9	90,5
Influence relative de l'antibiotique	— 10,3 %	— 13,7 %	— 10,5 %	+ 0,8 %	+ 1,7 %
RÉGIME CÉRÉALE + ARACHIDE + LEVURE					
Témoin	13,6	21,5	31,8	86,4	78,5
A	13,2	18,7	26,4	86,8	81,3
Influence relative de l'antibiotique	— 4,4 %	— 13 %	— 17 %	+ 0,5 %	+ 3,6 %
RÉGIME HYPERPROTÉIQUE					
Témoin	5,4	4,2	87	94,6	95,8
A	4,9	3,5	83	95,1	96,5
Influence relative de l'antibiotique	— 9,3 %	— 16,6 %	— 4,6 %	+ 0,5 %	+ 0,7 %

la cellulose vraie, et ceux de l'indigestible glucidique. La cellulose, au sens chimique du terme, est une substance inerte qui traverse le tube digestif des mammifères sans pertes sensibles, mais également sans perturber la digestibilité des autres constituants de la ration. A ce comportement, Jacquot [74, 75] oppose celui des constituants complexes du tissu de soutien des végétaux, où se trouvent associés la cellulose, les hémi-celluloses, la vasculose, la lignine, l'ensemble correspondant à l'indigestible glucidique. Comme cette appellation l'indique, cet indigestible est éliminé par les fécès en presque totalité. Mais, il possède en outre un effet « fécès forming » qui conduit à un accroissement notable de la masse fécale et à un effondrement de l'utilisation digestive.

On peut également noter les différences de teneur en azote des fécès, qui atteignent 87 mg/g avec le régime hyperprotidique contre 27 mg/g avec la ration protéiprive.

B. — LES ANTIBIOTIQUES NE SONT PAS SANS EFFET SUR LES DÉPENSES FÉCALES

Dans tous nos essais la présence d'auréomycine entraîne une diminution des pertes fécales de matière sèche, et plus spécialement d'azote, puisqu'à une baisse de la quantité de fécès s'ajoute systématiquement une baisse de la teneur de celles-ci en azote, comme le montrent les trois premières colonnes du tableau VII où l'influence de l'antibiotique est exprimée par rapport à l'excrétion fécale.

Cette constatation vient étayer l'hypothèse de François, l'épargne pouvant être imputée à l'inhibition du catabolisme bactérien. Cette action s'observe même au niveau de la dépense endogène, comme l'avait signalé Rérat [76] et comme nous le confirmons (régime protéiprive). Il semble donc que l'antibiosupplémentation augmente les quantités de métabolites mises à la disposition de l'organisme. Mais

le bénéfice réel demeure faible. En aucun cas, nous ne trouvons de différences significatives entre les C.U.D. des témoins et ceux des rats traités aux antibiotiques.

En bref, les antibiotiques exercent une action d'épargne sur les pertes fécales et notamment sur la dépense azotée. En règle générale, nous voyons que le pourcentage d'azote ingéré retrouvé dans les fécès est plus faible chez les sujets antibiosupplémentés. Il est loisible de faire intervenir la flore intestinale dans cet effet. Cependant, l'importance du phénomène est minime et ne saurait en aucun cas expliquer le bénéfice pondéral que les rats retirent de l'addition d'antibiotiques à des régimes hypoazotés, comme on l'a déjà fait remarquer [65, 77, 78].

A nos yeux, l'effet de croissance des antibiotiques ne relève pas d'une meilleure utilisation digestive, comme le montre la valeur des C.U.D. Ce point de vue a été souvent défendu [18, 24, 79, 80, 81]. Il convient d'ajouter que d'autres auteurs signalent une amélioration de la digestibilité après antibiosupplémentation [36, 82 à 90]. A l'opposé, certains font état d'une diminution de l'absorption [91, 92], mais qui reste en rapport avec les modifications de la flore [93 à 97].

Résumé et conclusions

Cette étude porte sur les variations de l'utilisation digestive (C.U.D. global et C.U.D. azoté) en fonction de la nature de l'apport protidique du régime et de la présence ou de l'absence d'antibiotiques.

Nous signalons à nouveau le rôle de l'indigestible glucidique des aliments végétaux, qui détermine un gaspillage de protides par suite de l'élévation des dépenses fécales, alors que la cellulose pure traverse l'intestin sans interférer avec la digestibilité des nutriments.

La teneur en azote des fécès varie beaucoup en fonction de la quantité de protides ingérés.

Les antibiotiques (auréomycine et érythromycine) diminuent les pertes fécales de matière sèche et surtout d'azote. Cette action d'épargne, en plein accord avec l'hypothèse de François et Michel relative à une modification du catabolisme bactérien, est cependant faible et ne s'inscrit pas significativement au niveau des C.U.D.

On ne saurait donc attribuer la stimulation de croissance induite par les antibiotiques au seul phénomène digestif et cela pour deux raisons :

— la disproportion entre le gain supplémentaire enregistré sous l'effet des antibiotiques avec certains régimes hypoprotidiques et la très faible élévation des C.U.D. ;

— le fait qu'avec le régime de référence les pertes fécales sont également diminuées par les antibiotiques sans que le développement pondéral soit significativement amélioré.

III. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR LE BILAN AZOTE

Introduction et objet du travail

Pour que l'évolution pondérale puisse servir de critère d'efficacité alimentaire, il est nécessaire que la composition corporelle reste normale. Une croissance active se traduit par l'augmentation du tissu protéique. Or, la protéinogenèse peut être perturbée sans que le développement global soit affecté. Les œdèmes caractéristiques des états de sous-nutrition azotée, viennent masquer l'amaigrissement réel. De même, les conditions qui favorisent la lipogenèse conduisent à une prise de poids sans gain protidique parallèle. Inversement, il peut y avoir fixation d'azote sans gain pondéral. D'après Trémolières [98], qui traite les grands dénutrits, le début de la réhabilitation correspond à une forte rétention d'azote sans reprise de poids. De même, Jacquot et Armand [99], soumettant le rat à des régimes fortement hyperprotidiques, notent un bilan azoté nettement positif qui fait contraste avec le faible gain pondéral. Allison [100] met également l'accent sur la disparité entre rétention azotée et croissance globale. Cependant, il est d'usage de mesurer la croissance pour éprouver la valeur nutritive des protéines. Dans la méthode des poids, on utilise en effet le « coefficient d'efficacité protéique » qui, appliqué au rat, exprime le gain de poids vif par gramme de protéine ingéré. Ce qui vient d'être dit montre déjà les limites d'une telle méthode, dont on trouvera une critique plus poussée dans une récente revue d'Adrian et Rérat [72].

Si l'on retient l'évolution pondérale comme critère d'efficacité protidique, il faut admettre par là-même que les antibiotiques favorisent la protéinogenèse chaque fois qu'ils agissent sur le gain de poids [101 à 107].

Cette opinion a été fortement mise en doute par Calet [3] et d'autres chercheurs [11, 108 à 111] à la suite de mesures directes de la rétention azotée. Ces déterminations ont même permis à certains auteurs [82, 112] de montrer que dans leurs expériences l'augmentation de l'absorption intestinale imputable aux antibiotiques ne se traduisait pas par un bénéfice pour l'animal car elle s'accompagnait d'une augmentation équivalente de l'élimination urinaire. Mais, là encore, on trouve d'autres travaux qui infirment ces résultats [90, 113] et qui sont en accord avec la théorie de François et Michel [66, 114] qui ont mis en évidence une diminution de l'azote ammoniacal dans la veine porte des animaux ayant reçu des antibiotiques.

Ces divergences peuvent certes s'expliquer par des différences entre les protocoles expérimentaux et les techniques mises en œuvre. C'est pourquoi il nous a

paru intéressant de reprendre cette question et d'étudier l'action de ces substances auxiliaires de croissance sur le bilan d'azote quand on fait varier la teneur de la ration en protéines.

A. — Conditions expérimentales et conduite des essais

Nous avons procédé à des essais continus portant sur les lots moyens de 6 rats pris en général au poids de sevrage. Dans de nombreux cas les valeurs trouvées ont été confirmées par des essais tournants.

Pour chaque type de régime on a utilisé un lot témoin : T et un lot antibiosupplémenté : A.

Les rats sont placés dans des cages à métabolisme individuelles, l'urine et les fécès recueillies tous les jours.

L'azote est dosé par la méthode de Kjeldahl en employant le catalyseur de minéralisation de Dumazert et Marcelet (sélénite de mercure).

L'ammoniaque distillée dans l'appareil de Parnass Wagner est recueillie dans l'acide borique.

Remarques sur la technique de détermination des bilans azotés

Avant d'exposer nos résultats il semble nécessaire d'examiner la validité et les limites de cette méthode des bilans, qui consiste à recueillir et à doser les excrétions fécales et urinaires d'animaux dont on connaît les ingérés. Dans le cas présent, nous déterminons donc l'azote ingéré I, l'azote fécal F, l'azote urinaire U.

Ces trois données expérimentales nous permettent de définir l'azote retenu R tel que :

$$R = I - F - U$$

et on a ainsi la possibilité de calculer le rendement des protéines ou bilan azoté.

$$\text{Bilan azoté} = \frac{\text{Azote retenu}}{\text{Azote ingéré}} \text{ p. } 100$$

Une telle méthode sera justifiée si, en expérimentant sur une période assez longue, on retrouve, par détermination directe de l'azote réellement stocké par l'organisme [1], les quantités prévues par l'équation ci-dessus.

Or, G. Bourdel [115] a écrit récemment que la technique utilisée n'est pas à l'abri de toute critique et qu'elle présente une certaine marge d'erreur. Cette différence est toujours dans le même sens : la teneur en protéines établie par l'analyse corporelle est toujours en-dessous des valeurs calculées d'après les bilans azotés.

(1) Azote corporel en fin d'expérience, moins azote corporel au début de l'expérience déterminé par comparaison avec des animaux témoins.

Cette différence est connue depuis longtemps, c'est « l'azote injustifié » de Lombroso [116]. Depuis longtemps également Terroine [33] a critiqué cette notion et lui a ôté toute signification métabolique.

Une étude intéressante de Becker et Harnisch [117, 118] a récemment fait le point de la question et il semble utile de reprendre quelques-unes des observations de ces auteurs.

La première question à régler est la valeur de la méthode de Kjeldahl ; il est classiquement admis que cette technique dose quantitativement toute forme d'azote dérivée de NH_3 à l'exclusion des formes oxydées.

Harnisch et Becker concluent à la validité de cette méthode, bien qu'elle donne systématiquement des résultats légèrement inférieurs à la méthode de Dumas qui doit toujours être prise comme méthode de référence. Ajoutons cependant que nos observations ont confirmé les remarques faites en particulier par Dangoumeau [119] : un chauffage trop long ou trop fort entraîne une perte d'azote.

La deuxième question sera la détermination des ingesta et des excréta ; c'est là que se trouvent les causes d'erreurs les plus importantes et qui, loin de se compenser, vont dans le même sens :

— il y a risque de surestimer les quantités de nourriture ingérées si l'on a affaire à un animal qui l'éparpille ou si la partie non consommée se dessèche, puisque l'aliment est généralement présenté sous forme de pâtée (chap. I) ;

— le séchage des fécès à l'étuve (pour en déterminer le poids sec) entraîne certainement un départ d'azote ;

— l'absence d'une quantité suffisante d'antiseptique conduira au même résultat par fermentation de l'urine ;

— la récolte quantitative de l'urine est difficile avec les petits animaux qui parcourent leur cage en tous sens et on risque une erreur par défaut.

Pour remédier à ces difficultés, il faut prendre un certain nombre de précautions :

— les erreurs sur les ingérés seront réduites au minimum en présentant l'aliment sous une forme de pâtée et en éliminant les sujets qui gaspillent ;

— pour éviter les conséquences d'un dessèchement possible pendant les 24 heures, on tiendra compte non pas de la nourriture brute restante mais du poids sec de celle-ci, déterminé par passage à l'étuve [120, 121], ou à l'aide d'un dispositif spécial, on fera manger toute la quantité de nourriture préparée pour une période donnée (Becker, Harnisch) ;

— la détermination de l'azote des fécès devra se faire sur une partie aliquote prélevée avant le séchage ;

— pour éviter les fermentations urinaires, on peut avoir recours à l'acide sulfurique dilué (G. Bourdel) ou à l'acide borique.

Il nous était impossible de recourir systématique-

ment au montage préconisé par Terroine [33] et repris par Becker et Harnisch, qui consiste à ventiler une cage étanche à l'aide d'un courant d'air passant à l'entrée et à la sortie sur un absorbeur à acide sulfurique et à tenir compte des composés azotés volatils retenus dans le deuxième absorbeur.

Cependant l'équivalent d'une telle technique a été utilisé lors de nos études sur les échanges respiratoires (chapitre IV) et les chiffres ainsi obtenus ont toujours été très satisfaisants.

Nous avons ainsi constaté que, même avec des doses d'antiseptiques convenables, une petite quantité d'azote sous forme de composé volatil était systématiquement perdue quand on ne recourait pas à un tel montage. Cette perte est faible mais constante.

Lorsque de telles précautions ne sont pas prises, il y a systématiquement une différence plus ou moins marquée entre l'azote stocké réellement dans le corps de l'animal et la rétention calculée d'après la méthode des excréta. Aussi pour assurer nos chiffres, avons-nous toujours comparé la rétention calculée à la rétention réelle mesurée par l'augmentation des protides corporels et éliminé systématiquement les résultats indiquant des insuffisances techniques.

B. — Résultats expérimentaux

Ils sont présentés dans le tableau VIII. Les valeurs sont exprimées par rat et se rapportent à l'ensemble de la période, le lot T représentant les animaux témoins dont le régime n'est pas additionné d'antibiotiques et le lot A les animaux dont le régi-

Tableau VIII

Rétention azotée pour les différentes rations

REGIMES	Gain de poids (g)	N ingéré (mg)	N retenu (mg)	Bilan (%)	Influence relative de l'auréomycine sur		
					le gain de poids (1)	la rétention azotée globale (2)	le bilan azoté (3)
Equilibré *ad libitum*							
Témoin	111	5 220	2 360	45,2			
A	117	5 250	2 500	47,6	+ 5 %	+ 5 %	+ 6 %
Protéiprive							
Témoin	— 25,3	—	— 618	—			
A	— 22	—	— 564	—	—	—	—
Farine blanche							
Témoin	18,8	4 600	470	10,2			
A	26,5	4 720	600	12,7	+ 41 %	+ 27 %	+ 25 %
Farine blanche + lysine							
Témoin	29,3	3 315	847	25,6			
A	48,3	4 232	1 313	31	+ 64 %	+ 28 %	+ 21 %
Céréales + arachide							
Témoin	87,5	12 500	2 530	20,3			
A	118,5	14 200	3 140	22,1	+ 35 %	+ 14 %	+ 9 %
Hyperprotidique							
Témoin	110	21 600	2 180	10,1			
A	112	21 200	2 100	9,9	+ 2 %	+ 2 %	— 2 %

(1) $\frac{\text{Gain de poids antibiot.} - \text{Gain de poids témoins}}{\text{gain de poids témoins}}$.

(2) $\frac{\text{N retenu antibiot.} - \text{N retenu témoins}}{\text{N retenu témoins}}$.

(3) $\frac{\text{Bilan N antibiot.} - \text{bilan N témoins}}{\text{bilan N témoins}}$.

me est antibiosupplémenté (auréomycine ou érythromycine).

Pour le régime protéiprive, nous n'avons évidemment pas pu faire figurer le bilan, puisqu'il y a perte de poids; nous avons simplement noté la perte totale d'azote pendant la durée de l'expérience.

C. — Discussion

L'ensemble des résultats peut se grouper en deux rubriques :

— lorsque les antibiotiques n'ont pas d'action sur la croissance, ils sont également sans effet sur le bilan azoté (exemple : régime de référence);

— lorsque l'antibiosupplémentation exerce un effet favorable sur la prise de poids vif elle augmente également la rétention d'azote.

Cette dernière éventualité s'observe avec les régimes suivants : farine blanche, farine blanche + lysine, céréales + arachide. Dans ce cas, l'antibiosupplémentation agit à la fois sur le développement pondéral global et sur la synthèse protéique. On peut se demander quelle est la priorité entre les deux phénomènes : la stimulation de la protéinogenèse est-elle à l'origine d'un meilleur développement pondéral ou, au contraire, l'animal retient-il plus d'azote parce qu'il grandit plus vite ? Une telle question est difficile à résoudre en raison de l'intrication des différents métabolismes. Néanmoins, on peut raisonner par analogie. Au sens classique du terme, la supplémentation a pour objet de corriger le déficit des acides aminés qui jouent le rôle de facteur limitant : on supplémente la farine par addition de lysine. En ce faisant, on provoque une meilleure rétention azotée qui détermine un développement pondéral plus important. Ici tout porte à croire que le phénomène déterminant est la stimulation de la protéinogenèse.

Le mécanisme n'est sans doute pas le même dans l'hyperphagie provoquée par lésion de l'hypothalamus : le rat ainsi traité se développe plus vite parce qu'il mange davantage et le retentissement sur la rétention azotée est un phénomène secondaire.

Comment agissent les antibiotiques ? De très nombreux travaux, souvent contradictoires, ont été consacrés à la question.

Nous avons vu que trois points de vue s'affrontaient :

— diminution de la rétention d'azote ;

— aucune action sur le bilan d'azote;

— augmentation de la rétention d'azote.

Notre position est en quelque sorte intermédiaire.

A la suite de leurs essais, Calet et Rérat [3, 21] avaient parlé d'une disharmonie entre le gain de poids vif et la formation de tissu protéique chez le rat antibiosupplémenté. Avec eux [122] nous avions opposé le mécanisme selon lequel agit la supplémentation interprotidique et les modalités d'action des antibiotiques : « un régime à base de céréales et d'arachide est valorisé soit par l'érythromycine, soit par la levure. Avec la levure, la rétention azotée varie parallèlement au gain de poids, alors qu'avec l'antibiotique il y a diminution de la première par rapport au second ».

Le bénéfice pondéral provoqué par l'ingestion d'auréomycine est nettement plus important que le gain de tissu protéique concomitant, apprécié par le bilan.

En effet, les valeurs expérimentales précédentes montrent la disparité des effets de l'antibiosupplémentation : avec les trois régimes à base de farine, l'antibiosupplémentation augmente en moyenne de 48 % le gain de poids vif et de 23 % la rétention brute d'azote. Ici aussi, nous pouvons comparer la supplémentation entre amino-acides et l'antibiosupplémentation. La supplémentation de la farine blanche par la lysine provoque un gain de poids supplémentaire de 10,5 g correspondant au gain azoté de 377 mg., soit 36 mg. d'azote par g de poids vif. L'addition d'auréomycine à la farine blanche détermine un gain de poids supplémentaire de 7,7 g correspondant à un gain azoté de 130 mg, soit 17 mg d'azote par g de poids vif.

Il convient d'ajouter avec Rérat [123] que l'adjonction de lysine et d'antibiotique a un effet additif, ce qui laisse présumer que les mécanismes d'action sont indépendants l'un de l'autre.

On ne saurait donc parler de stimulation spécifique de la protéinogenèse pour les deux raisons suivantes :

— la disparité entre les effets des antibiotiques sur la croissance globale et sur l'accroissement du compartiment protéique;

— l'absence d'effet des antibiotiques sur le bilan azoté avec certains types de ration (régime de référence par exemple).

Nous pensons donc que la principale action des antibiotiques est une stimulation de la croissance pondérale qui secondairement entraîne une rétention azotée plus élevée, et non l'inverse.

Résumé et conclusions

Les antibiotiques n'influencent le bilan azoté que dans la mesure où ils agissent sur le développement pondéral.

Avec quatre régimes, l'antibiosupplémentation, sans effet sur la croissance, ne modifie pas la valeur du bilan azoté. Avec trois autres types de régime, l'antibiosupplémentation favorise la prise de poids vif et la rétention d'azote.

Dans ces conditions, on observe cependant une disparité entre les deux phénomènes et le bénéfice relatif est beaucoup plus faible pour la rétention azotée que pour la prise de poids vif.

Lors d'une supplémentation par amino-acides, on observe un parallélisme étroit entre la croissance pondérale globale et l'intensité de la protéinogenèse. Ce n'est pas le cas lors de l'antibiosupplémentation, qui conduit à la disjonction des deux processus.

On ne saurait donc reconnaître aux antibiotiques une intervention spécifique au sein du métabolisme azoté, ni une action directe sur la synthèse protéique.

IV. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR LE BILAN ENERGETIQUE

Introduction et objet du travail

L'influence des antibiotiques sur la digestibilité de la ration s'est avérée insuffisante pour expliquer leur action sur la croissance. La stimulation de la rétention d'azote, qui va de pair avec l'amélioration du développement pondéral dans le cas des régimes hypoprotéiques, ne peut être considérée comme la cause directe de ce gain de poids supplémentaire.

Nous avons donc entrepris de déterminer les échanges énergétiques des animaux afin de voir dans quelle mesure la présence d'antibiotiques dans le régime pouvait les modifier.

Il nous était techniquement impossible de mesurer directement la chaleur de combustion des ingesta et des excreta et les quantités de calories émises par l'animal sous forme de chaleur puisque, à l'époque, nous ne disposions ni de bombe calorimétrique, ni de calorimètre à eau.

Aussi, comme la plupart des auteurs qui se sont penchés sur des problèmes analogues, avons-nous eu recours à la calorimétrie indirecte.

Pour la composition calorique des aliments, après avoir déterminé leur composition centésimale en glucides, lipides, protides, nous avons affecté ces composants des coefficients donnés dans le tableau IX et nous avons ainsi déterminé les calories absorbées.

En appliquant le même principe aux fécès nous avons obtenu les calories fécales et — par différence avec les premières — les calories digérées. (Dans ces calculs nous ne tenons pas compte de l'indigeste glucidique).

La connaissance d'un certain nombre de données expérimentales (O_2 consommé — CO_2 produit — N urinaire) permet, à l'aide de calculs que nous verrons en détail plus loin, de déterminer la nature des constituants (glucides, lipides, protides) oxydés dans l'organisme et de calculer — par utilisation des coefficients appropriés — la chaleur produite.

Si la période expérimentale est assez longue et que l'alimentation reste constante, on pourra, grâce à la connaissance des ingesta et des excreta, déterminer les calories retenues par l'organisme.

Il importe que l'expérience porte sur plusieurs jours pour que les calculs ne soient pas faussés par le décalage qui se produit toujours entre l'élimination des déchets du métabolisme par les poumons et par l'urine. On sait que dans l'urine la plus grande partie des résidus du catabolisme protidique se trouve sous forme d'urée. C'est pourquoi les protides sont affectées dans le tableau IX du coefficient 4,75. Si l'on fait cette correction pour les protéines, il est inutile de déterminer les calories urinaires — l'azote urinaire suffira pour déterminer les quantités des protéines dégradées.

Le mode opératoire que nous venons d'exposer est évidemment basé sur un certain nombre d'hypothèses qui peuvent être discutables. Aussi pour les justifier avons-nous comparé les résultats ainsi obtenus avec ceux fournis par l'analyse de la composition corporelle.

Tableau IX

Données numériques utilisées

Substance	Calories dégagées par la combustion *in vivo* d'un gramme de substance	Oxygène utilisé pour la combustion *in vivo* d'un gramme de substance (litres)	Gaz carbonique dégagé par la combustion *in vivo* d'un gramme de substance (litres)	Coefficient thermique (calories par litre d'oxygène)	Quotient respiratoire (Q. R.)
Saccharose	3,95	0,786	0,786	5,026	1
Amidon	4,2	0,830	0,830	5,066	1
Lipides	9,4	2,021	1,431	4,651	0,708
Protides de blé (N × 5,70)	4,75	1,041	0,835	4,562	0,802
Protides de caséine (N × 6,40)	4,75	1,042	0,854	4,558	0,820

Les données de ce tableau sont celles qui nous ont paru le plus souvent utilisées [124 à 130].

Tableau X

	Calories digérées	Calories dispersées sous forme de chaleur			Calories retenues		
		Méthode des échanges respiratoires	Méthode de la composition corporelle	Différence (%)	Méthode des échanges respiratoires	Méthode de la composition corporelle	Différence (%)
Régime farine + lysine .	804	697	692	+ 0,7	107	112	— 4,5
+ auréomycine	1 048	872	862	+ 1,2	176	186	— 5,4
Régime de référence ...	617	494	482	+ 2,5	123	135	— 8,9
+ auréomycine	625	502	495	+ 1,4	123	130	— 5,4
Régime hyperprotidique.	440	347	344	+ 0,9	93	96	— 3,1
+ auréomycine	450	361	354	+ 2,0	89	96	— 7,3

Dans le chapitre suivant, nous exposons le procédé utilisé pour apprécier les gains en lipides et protides corporels tout au long de la croissance du rat : ces deux constituants représentent l'essentiel des réserves caloriques de l'animal et il nous a semblé possible de négliger les réserves glucidiques, si faibles du point de vue quantitatif.

Compte tenu des variations de la composition corporelle et en vertu du principe de la conservation de l'énergie entre les états final et initial ainsi définis, on pouvait calculer l'énergie dissipée sous forme de chaleur d'après la relation :

Production calorique = calories ingérées — calories des excreta — calories retenues.

Nous avons donc appliqué deux types de méthodes et le tableau X montre que la concordance entre les résultats est très bonne et justifie l'emploi de la thermochimie respiratoire dans le cadre de nos études expérimentales.

Les travaux relatifs à l'influence des antibiotiques sur les échanges énergétiques sont relativement peu nombreux.

Ludvigsen et Thorbek [112] trouvent une élévation du quotient respiratoire de porcs recevant de l'auréomycine par rapport aux témoins lorsque les poids sont compris entre 35 et 80 kilogrammes. Mais lorsque les animaux sont plus vieux ou plus jeunes, la supplémentation n'a aucun effet.

Par contre, Nordfeldt et Kilhen [110] ont établi que des porcelets pris à un poids de 12 kg, recevant un régime à base de protides végétaux, voyaient leur rendement énergétique augmenté par la présence d'auréomycine ou de terramycine dans la ration. De ce fait une plus faible part de l'énergie était dispersée sous forme de chaleur. Ils rejoignent ainsi les observations de Knoebel et Black [131] sur le rat.

Hornicke [132, 133] distingue trois niveaux nutritionnels : jeûne, ration équilibrée et régime hypoprotéique; dans les deux premiers cas il n'observe pas de changement dans le quotient respiratoire quand il ajoute de l'auréomycine au régime, par contre dans le cas du régime hypoprotéique il décrit une diminution significative de cette valeur. Citons enfin, sur un plan un peu différent, certains auteurs [86, 134] qui ne trouvent pas d'effet des antibiotiques sur le métabolisme de base du rat. Ces résultats ne sont peut-être contradictoires qu'en apparence car les processus expérimentaux sont très différents; aussi nous semble-t-il intéressant, avant de discuter ces diverses hypothèses, d'exposer nos propres travaux.

A. — Méthode expérimentale

Nous avons adapté au rat l'enceinte respiratoire à circuit fermé utilisée par Cahn et Houget [135] pour le lapin.

Le schéma du montage est donné par la figure 2.

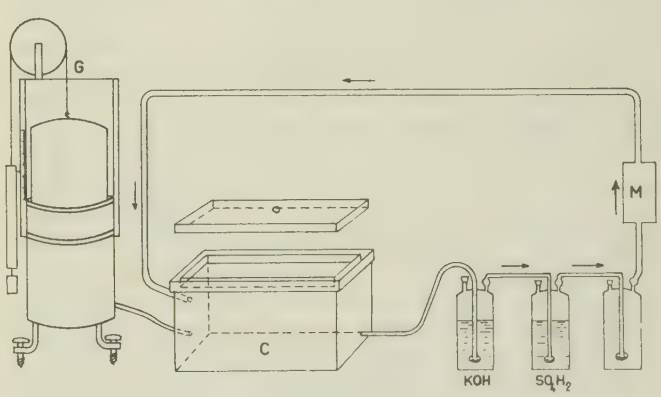

Fig. 2. — Schéma de l'appareil utilisé pour la détermination des échanges respiratoires.
C : cage en plexiglas avec joint hydraulique assurant l'étanchéité.
G : gazomètre compensé pour fourniture de O_2.
M : moteur électrique et compresseur à membrane.

L'appareil comprend une cage en plexiglas à joint hydraulique de 70 litres. Un compresseur à membrane, débitant environ 300 litres/heure, aspire l'air de la cage et l'y renvoie après l'avoir débarrassé de son gaz carbonique par passage dans un absorbeur contenant de la potasse 6 N. Un second absorbeur à acide sulfurique est placé sur le circuit pour dessécher l'air et permettre ainsi un meilleur fonctionnement des clapets. Un troisième absorbeur, vide, sert à condenser la majeure partie de l'acide sulfurique qui a été entraîné sous forme d'aérosol et, bien qu'en quantité extrêmement faible, finirait par corroder l'appareil. Un gazomètre compensé est en relation avec la cage pour la fourniture de l'oxygène.

Le dosage de la potasse non carbonatée au début et à la fin de l'expérience permet de connaître le volume de CO_2 fixé, donc dégagé par les animaux; on utilise un simple dosage acidimétrique en présence d'un excès de chlorure de baryum sur une partie aliquote et en tenant compte des variations de volume.

Après correction de température, de pression, de tension de vapeur d'eau et de dilatation de l'échelle barométrique, la diminution de volume du gazomètre donne la quantité d'oxygène consommé. La pièce où sont placés les appareils subit des variations extrêmes de 18 à 23° pendant l'année.

Pour les calculs, il faut évidemment tenir compte du volume total : enceinte, gazomètre, absorbeurs.

Nous disposons de deux chambres respiratoires, dont chacune renferme trois cages à métabolisme contenant chacune un animal.

On peut ainsi comparer le comportement de rats antibiosupplémentés avec celui de rats témoins, toutes conditions étant égales par ailleurs.

Ce dispositif permet les investigations les plus variées.

Dans nos essais nous nous sommes borné à la mesure conjointe de la digestibilité, des bilans azotés et des échanges respiratoires.

Les échanges matériels sont mesurés 24 heures sur 24 alors que, compte tenu des manipulations et des conditions d'équilibre [136], les échanges respiratoires ne couvrent que 22 heures sur 24, ce qui oblige à une extrapolation.

Le but de notre travail était d'étudier les échanges énergétiques du rat en croissance ainsi que l'influence de l'auréomycine sur le rendement calorique de la ration. Pour comparer les résultats ainsi obtenus à ceux décrits dans les chapitres précédents, il ne fallait pas que les techniques expérimentales modifient le comportement normal du rat; or, pour que l'on puisse extrapoler les déterminations effectuées sur une période assez courte, il est nécessaire d'opérer dans des conditions bien précises, par exemple celles de la détermination du métabolisme de base [137, 138]. Ces conditions (jeûne, immobilité et obscurité) sont évidemment incompatibles avec une croissance normale. C'est une raison de plus pour ne pas exprimer nos résultats en fonction de la surface de l'animal.

Par ailleurs, nous avons vérifié que l'appareillage ne troublait pas la tranquillité des rats qui y étaient placés puisque leur croissance et leurs ingérés étaient les mêmes que ceux d'animaux de référence nourris avec le même régime dans la même pièce en dehors de l'enceinte.

Enfin, l'allongement de la période expérimentale diminue l'importance des erreurs dues à l'appareillage ou aux valeurs de Q. R. ayant, pour des durées courtes, une signification non métabolique (changement de la réserve alcaline) [139].

B. — Calcul et mode d'expression des résultats

Le rapport $\frac{CO_2\,(vol.)}{O_2\,(vol.)}$ indique le quotient respiratoire (Q.R.) global. En déduisant les volumes de CO_2 et de O_2 correspondant à l'oxydation des protéines, on obtient le Q. R. non protéique. A partir de cette donnée, la formule de Zuntz [140], ou plus simplement l'utilisation des tables et graphiques de Dubois [141] ou de Lusk [142, 143], permettent de connaître la part prise par l'oxydation des lipides et des glucides dans la production de chaleur. Connaissant les quantités ingérées et les pertes fécales, on peut donc déterminer indirectement les variations de composition corporelle pour une période donnée. Mais, ces tables sont relativement longues à utiliser et sont limitées à des Q.R. non protéiques compris entre 0,707 et 1,0. Enfin, elles sont établies pour des coefficients moyens de lipides et de glucides sans tenir compte des cas particuliers.

Aussi d'autres modes d'expression plus commodes ont-ils été préconisés. Fusch [114] propose une formule de portée générale basée sur « l'analyse indirecte d'un mélange de deux constituants ». Weir [145] a fait une intéressante étude de la question et nous avons adopté ses méthodes de calcul, qu'utilise également Brouwer [146, 147] chez des animaux producteurs de méthane. Ce procédé est basé sur :

— la valeur du Q. R. caractéristique de la combustion *in vivo* de chaque groupe de nutriments (glucides, lipides, protides);

— le coefficient thermique de O_2 (quantité de chaleur que la combustion de la substance envisagée dégage par litre de O_2 consommé pour chaque type de nutriments);

— les volumes de O_2 consommé et de CO_2 dégagé mesurés expérimentalement;

— l'azote urinaire déterminé directement.

Le tableau IX résume ces données dans le cadre de nos conditions expérimentales.

Calcul. — Nous donnons ci-après les modalités de calcul dans le cas du régime de référence (caséine, saccharose, lipides).

a) *Régime caséine + sucre*

Dans le tableau XI nous donnons les chiffres qui seront utilisés dans ce cas particulier.

Tableau XI

	Glucides	Lipides	Protides
Q. R. de la substance	1	0,708	0,820
kcal/litre O_2 (Coefficient thermique de l'oxygène).	5,026	4,651	4,558
Vol. O_2 utilisé pour l'oxydation de la substance..	x	y	z

Supposons qu'un litre d'oxygène ait été utilisé, les volumes consommés respectivement par les glucides, les lipides et les protides sont x, y, z, tels que :

$$x + y + z = 1.$$

Si nous désignons par R le quotient respiratoire résultant de cette opération, chaque fois qu'un litre de O_2 est consommé, il y a production de R litres de CO_2 $\left(\frac{CO_2}{O_2} = R\right)$.

Il s'ensuit la relation suivante, qui tient compte de chaque élément brûlé :

$$x + 0{,}708\, y + 0{,}820\, z = R.$$

La chaleur produite chaque fois qu'un litre d'oxygène est utilisé est égale à K calories et K est déterminé à partir du coefficient thermique de l'oxygène pour chacune des substances de la manière suivante :

$$K = 5{,}026\, x + 4{,}651\, y + 4{,}558\, z\,.$$

Le calcul se développe ainsi :

$x = 1 - y - z$,

$R = 1 - y - z + 0{,}708\, y + 0{,}820\, z$,

$R = 1 - 0{,}292\, y - 0{,}180\, z$,

$K = 5{,}026\,(1 - y - z) + 4{,}651\, y + 4{,}558\, z$,

$K = 5{,}026 - 0{,}375\, y - 0{,}468\, z$,

$$y = \frac{1 - 0{,}180\, z - R}{0{,}293},$$

$y = 3{,}425 - 0{,}616\, z - 3{,}425\, R$,

$K = 5{,}026 - 1{,}284 + 0{,}231\, z + 1{,}284\, R - 0{,}468\, z$,

$K = 3{,}742 + 1{,}284\, R - 0{,}237\, z$.

Si l'on tient compte du fait qu'un gramme d'azote urinaire a nécessité pour sa formation la consommation de 6,67 litres d'oxygène, on peut remplacer z par l'azote urinaire multiplié par 6,67 :

$$K = 3{,}742 + 1{,}284\, R - 1{,}58 \times N \text{ urinaire.}$$

Etendons cette relation à la totalité de l'oxygène et du gaz carbonique entrant en jeu pendant une période expérimentale donnée; sachant que $R = \frac{CO_2}{O_2}$ on peut écrire :

chaleur totale produite (calories)
= 3,742 × litres d'oxygène consommés
+ 1,284 × litres de CO_2 rejetés
− 1,58 × grammes d'azote urinaire.

Un calcul analogue a été appliqué aux autres régimes. Voici donc les formules que nous utiliserons .

b) *Régime farine + lysine*

Chaleur produite (calories) :
= 3,645 × Oxygène + 1,421 × gaz carbonique
− 1,324 × N urinaire.

c) *Régime hyperprotéique*

Chaleur produite (calories) :
= 4,651 × litres O_2 − 0,02 × N urinaire.

Remarque. — Dans le cas du régime farine + lysine nous n'avons pas calculé séparément l'apport énergétique de la lysine. Celui-ci est certes différent de l'équivalent azoté de la farine, mais la quantité de cet acide aminé est suffisamment faible pour que cette omission ait une influence sensible sur les résultats de nos calculs.

C. — Résultats expérimentaux

Deux sortes d'essais ont été poursuivis : des essais tournants utilisant les uns après les autres tous les animaux du lot expérimental et permettant de mettre en évidence des différences éventuelles entre témoins et rats antibiosupplémentés, des essais continus destinés à fournir des résultats plus précis portant sur un nombre restreint de rats suivis durant la totalité de l'expérience. La concordance entre les deux méthodes a toujours été satisfaisante, on le verra dans le cas particulier du régime à base de farine blanche et de lysine.

Dans les tableaux qui suivent, la terminologie est la suivante :

Calories digérées :
calories des ingesta — calories des fécès;

Calories dispersées :
calories dépensées sous forme de chaleur;

Calories retenues :
calories digérées — calories dispersées;

$$\text{Bilan calorique} : \frac{\text{calories retenues}}{\text{calories ingérées}} \times 100\,.$$

Les valeurs se rapportent à un animal et concernent la totalité de la période. Le lot T est le lot témoin, le lot A concerne les rats antibiosupplémentés.

a) *Régime de référence*

Tableau XII

	Lot T	Lot A
Durée (jours)	18	18
Poids initial (g)	48	48
Gain de poids (g)	55	57
O_2 total (l)	99,7	101,5
O_2 par g de gain de poids (l)	1,82	1,78
CO_2 total (l)	96,1	97,0
Q. R.	0,95	0,96
N urinaire (g)	1,80	1,81
Calories ingérées	634	642
Calories dispersées	494	502
Calories retenues	123	123
Bilan calorique	19	19

Ajoutée au régime de référence, l'auréomycine n'a pas d'effet sur les variations du poids vif. Elle est également sans action sur la valeur des échanges respiratoires et sur le bilan calorique.

b) *Régime hyperprotidique*

Tableau XIII

	Lot T	Lot A
Durée (jours)	15	15
Poids initial (g)	48	48,3
Gain de poids (g)	41,8	41,9
O_2 total (l)	74,7	77,3
O_2 par g de gain de poids (l)	1,8	1,8
CO_2 total (l)	62,3	63,8
Q. R.	0,83	0,83
N urinaire (g)	10,62	10,80
Calories ingérées	461	468
Calories dispersées	347	361
Calories retenues	93	89
Bilan calorique	20	19

De même qu'avec ce régime hyperprotidique l'auréomycine n'a aucune action de croissance, elle n'influence en rien les échanges respiratoires. Notons incidemment que le bilan calorique de cette ration très particulière est aussi élevé que le bilan fourni par le régime référence.

c) *Régime protéiprive*

Chez le rat en inanition protéique l'effet le plus net de l'antibiotique est d'augmenter le taux d'ingestion du régime protéiprive. L'animal n'en retire cependant aucun bénéfice, car les pertes énergétiques s'élèvent proportionnellement au niveau d'ingestion.

Tableau XIV

	Lot T	Lot A
Durée (jours)	17	17
Poids initial (g)	122,3	122,3
Perte de poids (g)	25,3	22,0
O_2 total (l)	89,5	100,5
CO_2 total (l)	84,5	95,5
Q. R.	0,94	0,95
N urinaire (g)	0,526	0,487
Calories ingérées	440	494
Calories dispersées	457	511
Calories perdues	29	30
Bilan calorique	négatif	négatif

d) *Régime farine blanche + lysine*

C'est avec ce régime qu'ont été poursuivis le plus grand nombre d'essais que nous exposerons avec quelques détails.

Essais tournants. — Au cours des expériences de croissance portant sur des rats pris au sevrage, nous avons étudié successivement une dizaine de groupes d'animaux dont les poids s'étageaient entre 50 et 150 g. La comparaison entre les lots témoins et antibiosupplémentés se faisait d'après l'âge. Chaque groupe (trois animaux) vivait 6 jours dans l'enceinte respiratoire. L'essai total a duré 48 jours. L'ensemble des résultats est rapporté dans le tableau XV.

Tableau XV

	Témoins	Antibio-supplémentés
Q. R.	0,93	0,97
CO_2 (l/jour/rat)	6,49	7,28
O_2 (l/jour/rat)	6,96	7,53
CO_2 (litre par gramme de gain de poids)	4,44	2,89
O_2 (litre par gramme de gain de poids)	4,76	2,99

Les différences entre les deux lots sont hautement significatives. Les rats soumis aux antibiotiques étant les plus gros, il est normal que leurs échanges respiratoires soient supérieurs à ceux des témoins. Mais, de ces observations portant sur un assez grand nombre d'animaux (48 rats), on peut dégager deux faits plus caractéristiques du mode d'action de l'auréomy-

cine sur la thermochimie respiratoire: augmentation du Q. R., diminution des échanges par gramme de gain de poids.

Essais continus. — Un lot de 24 rats homogènes, pesant environ 50 g, est réparti en trois groupes : 8 animaux sont sacrifiés de suite et l'on analyse leurs constituants corporels pour permettre ensuite de définir la composition du gain de poids des deux autres groupes; 8 rats sont placés au régime à la farine blanche supplémentée par la lysine; 8 rats reçoivent la même ration additionnée d'auréomycine. Dans chacune de ces deux séries, on choisit trois sujets dont on mesure en continu les échanges respiratoires et la dépense azotée (fécès et urine), le reste des animaux vivant dans des cages ordinaires. L'essai total a duré 23 jours, après quoi les rats furent sacrifiés et leur composition corporelle analysée. L'ensemble des résultats se trouve dans le tableau XVI.

Tableau XVI

	Lot T	Lot A
Durée (jours)	23	23
Poids initial (g)	57,3	57
Gain de poids (g)	29,3	48,3
O_2 total (l)	141	174
O_2 par g de gain de poids (l)	4,8	3,6
CO_2 total (l)	131	170
Q. R.	0,93	0,98
N urinaire (g)	2,10	2,52
Calories ingérées	832	1083
Calories dispersées	697	872
Calories retenues	107	176
Bilan calorique	13	16

Ajoutée à un régime à base de farine et de lysine, l'auréomycine favorise les gains de poids vif. Parallèlement, on observe qu'elle conduit à une élévation du Q. R. et à une amélioration très nette du bilan calorique.

Discussion

Deux cas sont à envisager en fonction de la nature du régime :

— les antibiotiques n'ont pas d'action sur le poids vif et ils ne modifient en rien les échanges respiratoires et les bilans caloriques (régimes de référence, hyperprotidique, protéiprive);

— les antibiotiques ont une action de croissance qui s'accompagne de modifications des échanges et des bilans caloriques. Le cas du régime à la farine blanche + lysine va permettre une analyse plus poussée. Pour cela, il convient de compléter les données précédentes en tenant compte du bilan azoté (tableau XVII).

Tableau XVII

Farine blanche + lysine

	Lot T	Lot A
Gain de poids (g)	29,3	48,3
N total retenu (g)	0,847	1,313
N retenu par g de gain de poids (g)	0,029	0,027
O_2 par g de N retenu (l)	166	132,5
CO_2 par g de N retenu (l)	155	129
Calories retenues par g de gain de poids	3,48	3,58
Influence relative de l'auréomycine sur le bilan calorique	+ 29 p. 100	
— sur le bilan azoté	+ 21 p. 100	

Ces valeurs conduisent aux commentaires suivants:

— l'effet de croissance de l'auréomycine se solde par un bénéfice pondéral de 65 p. 100;

— par unité de gain de poids les animaux antibiosupplémentés élaborent moins de protéines que les témoins;

— l'élévation du Q. R. sous l'influence de l'auréomycine permet de croire à une formation accélérée de lipides [148, 149];

— cet antibiotique abaisse nettement la consommation d'oxygène (— 23 %) et le dégagement de gaz carbonique (— 25 %) par unité de gain de poids. Résultats confirmés récemment par Curto [150] sur le poulet et par Vogel sur le rat [151];

— il en est de même si l'on rapporte les échanges au gramme d'azote retenu;

— en valeur relative, l'auréomycine agit plus sur le bilan calorique que sur le bilan azoté.

Lorsque l'antibiosupplémentation favorise le développement pondéral, il semble donc qu'elle exerce également une économie des dépenses énergétiques, que l'épargne porte sur la dépense d'entretien ou sur la dépense liée à la construction de nouveaux tissus. Tout au long du développement, ces deux paramètres évoluent en sens contraire : le besoin global en est la résultante. Agissant comme facteur de croissance pondérale, les antibiotiques diminuent la part relative de l'entretien au profit de la construction et c'est peut-être là l'explication de leur action d'épargne énergétique. D'autre part, ils élèvent la valeur du Q. R. et l'étude de la composition corporelle permettra d'interpréter cette élévation.

Conclusions

Les modifications apportées par l'antibiosupplémentation au niveau du métabolisme énergétique sont essentiellement conditionnées par un phénomène initial, à savoir la stimulation du développement pondéral.

Lorsque les antibiotiques stimulent le développement pondéral on observe les faits suivants :

— élévation du quotient respiratoire;

— augmentation des échanges gazeux en valeur absolue (O_2 et CO_2 par jour), mais diminution en valeur relative (par unité de gain de poids);

— augmentation des calories retenues et amélioration du bilan énergétique.

L'effet de croissance des antibiotiques va donc de pair avec une épargne du coût énergétique des dépenses d'entretien et de croissance. L'élévation du Q. R. semble indiquer une lipogenèse accélérée.

V. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR LA COMPOSITION CORPORELLE GLOBALE

Introduction

L'influence des antibiotiques sur l'évolution de la composition corporelle a été souvent discutée.

Pour les zootechniciens ce point est extrêmement important: toute modification des rapports entre les différents compartiments corporels agit directement sur la qualité de la carcasse et donc sur sa valeur commerciale.

De nombreux travaux sont de ce fait consacrés au porc. Février a récemment fait le point de la littérature sur cette question et l'on n'est pas étonné de constater que, là encore, les résultats sont contradictoires. Selon les uns [152 à 156], les antibiotiques favorisent la lipogenèse et donnent des animaux plus sent la lipogenèse et donnent des animaux plus « gras ». Pour d'autres [157 à 160] au contraire, c'est la protéinogenèse qui est favorisée et on obtient ainsi des animaux plus « maigres ». Pour d'autres enfin [88, 101, 151, 161 à 167], le rapport des lipides et des protides corporels n'est pas modifié.

Des études ont également été poursuivies sur les volailles [168] et sur le rat [3, 17, 169 à 175] et on trouve la même diversité dans les conclusions.

La confrontation de ces travaux est cependant très difficile. En effet, les conditions expérimentales sont très différentes.

a) Les régimes ne sont comparables ni dans leur valeur alimentaire, ni dans leur mode de distribution.

Nous avons vu que la qualité des protéines du régime était de grande importance dans « la réponse » à l'addition d'antibiotiques à la ration.

Il n'est pas non plus indifférent d'étudier des animaux nourris *ad libitum* ou des animaux ne recevant que des quantités contrôlées d'aliments. Cette méthode permet d'ajuster leur taux d'ingestion à celui des témoins (pair feeding) ou de limiter leur nourriture de sorte que leur croissance soit égale à celle des témoins (body weight equalization).

b) Les méthodes de comparaison sont également différentes et on doit tenir compte de l'évolution normale de la composition corporelle au cours du développement. Or souvent les vitesses de croissance sont différentes; il faut donc se garder d'opposer des conclusions, valables à âge égal, à celles établies à poids vif égal. C'est pourquoi nous avons repris cette étude sur le rat blanc avec nos propres conditions expérimentales.

A. — Conditions expérimentales et conduite des essais

De nombreuses techniques ont été utilisées pour l'étude de la composition corporelle.

Comme Calet [3] et d'autres auteurs [176, 177, 178], on peut, après broyage sommaire, extraire par l'alcool les lipides totaux et l'eau, puis doser l'azote et les cendres sur la masse délipidée et desséchée. Certains [179, 180, 181] procèdent à une dessication à l'étuve ou recourent à la lyophilisation [182], après quoi ils broyent et dosent les lipides, les cendres et l'azote sur des parties aliquotes. On trouve également des procédés d'homogénéisation en milieu liquide avec broyage [183] ou autoclavage préalable [184 à 188].

Nous avons utilisé la méthode suivante, mise au point avec la collaboration de G. Bourdel et de O. Champigny.

Le rat, plongé dans l'azote liquide, est congelé à — 196 °C. On peut ainsi le réduire en gros fragments dans un mortier en acier inoxydable réalisé à cet usage. Ces morceaux, toujours congelés, sont ensuite broyés mécaniquement. L'opération est pratiquement terminée avant que les tissus ne soient dégelés. On obtient ainsi un mélange assez homogène pour pouvoir faire des prises aliquotes représentatives de la composition globale. L'eau est déterminée après dessication à l'étuve à 105°; les lipides par extraction à l'alcool et reprise au chloroforme; l'azote par la méthode de Kjeldhal; les cendres après incinération à 550°.

Cette technique nous a donné toute satisfaction; une réserve doit cependant être faite : la somme des quatre constituants dosés est pratiquement égale au poids de l'animal, alors qu'elle devrait lui être légèrement inférieure si l'on tient compte des glucides. Il est bien certain que ceux-ci ne sont présents qu'en faible quantité, mais on peut cependant penser que les valeurs trouvées pour l'eau sont entachées d'une faible erreur par excès, car la dessication à l'étuve provoque des pertes d'azote [117, 118] qui s'ajoutent évidemment à l'eau réellement présente.

Notons enfin que, dans certains cas assez rares,

nous avons uniquement déterminé l'azote corporel total selon deux méthodes :

— minéralisation de l'animal en entier pour des animaux de faible poids;

— hydrolyse de l'animal dans SO_4H_2 10 N jusqu'à solubilisation (4 heures) et minéralisation d'une prise aliquote.

B. — Mode d'expression des résultats

Pour comparer des animaux de même âge, il suffisait de les sacrifier ensemble.

Pour les comparer à poids égal nous avons eu recours aux statistiques : nous avons pu établir que, dans un intervalle de poids vif donné (en général 50 à 100 grammes), il existait une relation linéaire entre le poids et les différents compartiments corporels.

A l'aide des droites de régression ainsi définies on peut apprécier l'influence propre des apports alimentaires sur la composition de l'organisme d'après l'écart angulaire existant entre deux droites. Si la valeur de cet écart est statistiquement significative, nous admettons qu'il s'agit de deux évolutions différentes au cours de la prise de poids vif. Les équations sont rapportées dans le tableau XXI.

C. — Résultats expérimentaux

Nous avons étudié d'une part l'influence des protides du régime, d'autre part celle de l'antibiosupplémentation sur la masse des protides corporels du rat et, dans la plupart des cas, nous avons étendu cette étude à l'eau, aux lipides et aux cendres.

Régime équilibré

La composition de ce régime est donnée dans le tableau III (ch. I). Nourris depuis le sevrage avec le régime de référence, 20 rats mâles sont sacrifiés d'une manière échelonnée dans le temps de sorte que leurs poids soient régulièrement répartis entre 50 et 150 g. Le dosage de l'azote total est effectué après hydrolyse sur 14 animaux et les six autres sont broyés pour permettre de déterminer les autres compartiments corporels (T).

Nous avons étudié parallèlement un nombre égal de rats ayant reçu le même régime additionné d'auréomycine (A). Il apparaît que :

— dans l'intervalle de poids considéré, les protides, les lipides, l'eau et les cendres sont liés au poids par une relation linéaire;

— avec ce régime, l'auréomycine n'a aucune action sur l'évolution pondérale (chap. I). Elle n'agit pas non plus sur les constituants corporels comme le montre le calcul statistique : on ne peut différencier les droites de régression représentatives d'un des constituants en fonction du poids, que les animaux reçoivent ou non de l'auréomycine. Nous avons donc pu établir les équations liant les constituants corporels au poids pour tous les animaux ayant reçu le régime, supplémenté ou non, pour une comparaison ultérieure avec les autres rations alimentaires.

Régime restreint

Dans ces conditions, l'auréomycine n'agit pas sur la croissance. En fin d'expérience, l'analyse corporelle donne les résultats exposés dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII

	Lot T	Lot A
Poids moyen en fin d'expérience	*86,6*	*86,7*
Protides corporels totaux ...	17,19	17,56
Lipides	5,87	5,48
Cendres	3,29	3,40
Eau	60,40	60,53
Somme des éléments dosés ..	86,75	86,97

Il n'y a aucune différence entre les deux lots (nous n'avons pas pu tracer la droite de regression concernant les lipides, la relation n'étant pas linéaire).

Régime à la farine

L'expérience porte sur 30 rats, 15 ayant été élevés à un régime à base de farine blanche et 15 avec le même régime supplémenté par 100 mg d'auréomycine par kg. La composition de cette ration a été donnée dans le tableau IX, chap. I.

Au bout de sept semaines, les animaux sont sacrifiés (témoins T). Du fait de leur petite taille nous avons pu les minéraliser *in toto* et déterminer ainsi leurs protéines corporelles. Les autres constituants n'ont été évalués que sur six animaux (trois de chaque lot) ; ils ne sont là que pour donner un ordre de grandeur et n'ont pu permettre une étude statistique. Le tableau XIX donne les résultats en fin d'expérience.

Tableau XIX

	Lot T	Lot A
Poids final	*53*	*60,8*
Protides totaux	8,8	9,7
Lipides totaux	8,5	10,0
Eau	33,4	38,4
Cendres	1,8	2,0
Somme des éléments dosés .	52,50	60,10

Ce tableau rappelle le rôle bénéfique de l'auréomycine sur le développement pondéral, mais le calcul statistique montre que l'antibiotique ne modifie pas la relation liant les protides corporels totaux au poids vif ($p = 0{,}8$) ; comme précédemment il existe une relation valable pour l'ensemble des animaux nourris à la farine avec ou sans antibiotique. Nous n'avons évidemment pas assez d'échantillons pour porter graphiquement les lipides, l'eau, les cendres.

Régime hypoazoté à la farine + lysine

Comme dans le cas du régime de référence, nous avons établi une cinétique de l'évolution des différents constituants du rat en fonction du temps.

Pour cela, trente rats ont été nourris depuis le sevrage avec le régime à la farine enrichie de 1 % de DL-lysine (lot T) ; nous avons sacrifié chaque semaine six à huit rats choisis d'après leur poids, de manière à former un échantillon représentatif de l'ensemble du lot. Les poids étant ainsi régulièrement échelonnés entre 50 et 100 g, nous avons prélevé les foies des animaux pour les étudier séparément. Le reste de l'animal a ensuite été broyé et analysé. Les résultats sont néanmoins rapportés à la totalité du corps.

Parallèlement et dans les mêmes conditions, nous avons étudié trente rats ayant reçu 100 mg d'auréomycine par kg de régime, toutes conditions étant égales par ailleurs (lot A). Les antibiotiques stimulent la croissance (ceci est conforme à ce que nous avions vu précédemment), mais ils ne modifient pas les relations liant les différents constituants corporels au poids vif de l'animal.

Régimes à taux protidique normal de qualité médiocre (arachide et céréales)

Les animaux dont nous avons étudié l'évolution pondérale au chapitre précédent ont été sacrifiés en fin d'expérience et après hydrolyse nous avons déterminé leur azote corporel (tableau XX).

Tableau XX

	Lot T	Lot E
Poids moyen en fin d'expérience	131,9	159,3
Protides totaux par rat	22,34	26,28

Le calcul statistique montre que la relation liant les protides corporels au poids vif n'est pas modifiée par l'adjonction d'érythromycine (lot E) : $p = 0{,}90$.

Régime hyperprotidique

Le protocole expérimental est celui décrit pour le régime de référence.

L'auréomycine n'a pas d'action sur la vitesse de croissance et n'influe pas sur l'évolution des constituants corporels car les différentes droites de régression ne peuvent être différenciées en fonction de la présence ou de l'absence d'antibiotiques.

D. — Discussion

Evolution des différents compartiments corporels

Les équations des droites de regression montrent que le pourcentage de chaque constituant n'est pas constant au cours de la prise de poids. En effet elles sont de la forme $Y = aX + b$, X étant le poids vif et Y la valeur absolue du constituant dosé. La valeur relative de celui-ci rapportée à 100 grammes de rat sera donc $\frac{Y}{X} \times 100 = 100\ a + 100\frac{b}{X}$, fonction homographique qui va en croissant pour b négatif et en décroissant pour b positif.

On sait que la teneur en eau diminue quand le poids vif augmente, or b est positif pour l'eau ; à l'inverse on sait que les lipides augmentent avec le poids, or, nous vérifions que, pour ce constituant, b est négatif. Le taux des protides diminue légèrement avec le poids ; pour eux b est généralement petit et positif.

Les équations de nos droites de regression sont donc *a priori* conformes à ce que la littérature nous enseigne [181, 189, 190].

Les animaux dont les ingérés ont été sévèrement limités présentent un cas particulier : la valeur relative de l'eau et des protéines augmente avec le poids. Nous essaierons plus loin d'expliquer ce comportement particulier ; bornons-nous, pour l'instant, à ne tenir compte que de l'alimentation *ad libitum* dans toute notre argumentation.

Relation entre les constituants corporels

On admet qu'il existe une relation entre eau et protéines et que celle-ci est indépendante de la teneur en lipides de l'organisme. Cette notion a été à la base d'un certain nombre de formules permettant de trouver les différents constituants par simple détermination de l'eau totale.

Pagé et Babineau [191, 192] et d'autres auteurs [176, 178, 193, 194] ont déduit chez le rat adulte que le rapport eau sur masse corporelle délipidée était égal à 0,72. Dans leurs études, le régime était constant, mais les conditions de vie très différentes (température ordinaire ou exposition au froid). Ces auteurs concluent que, dans le cas d'animaux physiologiquement normaux, la matière sèche délipidée et par là-même les protéines peuvent être déterminées à partir de l'eau corporelle totale avec une précision satisfaisante. Clawson [163] donne les équations permettant chez le porc de déterminer les différents constituants corporels par simple connaissance de la teneur en eau. Cette technique est certainement très intéressante ; en effet, les techniques de dilution

permettent la détermination de l'eau *in vivo* avec une précision assez satisfaisante mais toujours inférieure à celle du dosage direct [195]. C'est donc une méthode de choix dans l'étude des tissus de l'homme. Elle est tout à fait justifiée pour les gros animaux qui posent de difficiles problèmes pour l'analyse de leur carcasse. Dumont [196] a d'ailleurs récemment fait le point de cette question. Pour nous limiter au rat, la méthode a été préconisée par Bender et Miller [197] comme moyen d'estimation des protides corporels et en vue de la définition de la valeur biologique des protides.

TABLEAU XXI

Equations définissant les différents constituants corporels suivant le régime

Régime	Protides	Lipides	Eau	Cendres
Caséine 18 %	$y = 0{,}187\,x + 0{,}18$	$y = 0{,}151\,x - 5{,}12$	$y = 0{,}651\,x + 4{,}62$	$y = 0{,}026\,x + 0{,}61$
T	$y = 0{,}185\,x + 0{,}25$	$y = 0{,}140\,x - 3{,}90$	$y = 0{,}660\,x + 3{,}70$	$y = 0{,}024\,x + 0{,}80$
A	$y = 0{,}190\,x + 0{,}10$	$y = 0{,}165\,x - 6{,}30$	$y = 0{,}645\,x + 5{,}20$	$y = 0{,}030\,x + 0{,}20$
Hyperprotéique	$y = 0{,}190\,x + 0{,}17$		$y = 0{,}685\,x + 0{,}70$	$y = 0{,}030\,x + 0{,}43$
T	$y = 0{,}192\,x + 0{,}10$	—	$y = 0{,}690\,x + 0{,}50$	$y = 0{,}025\,x + 1{,}00$
A	$y = 0{,}185\,x + 0{,}90$	—	$y = 0{,}670\,x + 2{,}70$	$y = 0{,}033\,x + 0{,}20$
Farine de céréales+ arachide	$y = 0{,}141\,x + 3{,}79$	—	—	—
T	$y = 0{,}145\,x + 3{,}21$	—	—	—
A	$y = 0{,}138\,x + 4{,}30$	—	—	—
Caséine «restreints»	$y = 0{,}220\,x - 1{,}67$	—	$y = 0{,}770\,x - 6{,}25$	$y = 0{,}025\,x + 1{,}20$
T	$y = 0{,}209\,x - 0{,}91$	—	$y = 0{,}722\,x - 2{,}15$	—
A	$y = 0{,}253\,x - 4{,}37$	—	$y = 0{,}906\,x - 18{,}00$	—
Farine + lysine ...	$y = 0{,}159\,x + 1{,}05$	$y = 0{,}189\,x - 5{,}32$	$y = 0{,}587\,x + 6{,}30$	$y = 0{,}028\,x + 0{,}55$
T	$y = 0{,}170\,x + 0{,}45$	$y = 0{,}200\,x - 6{,}24$	$y = 0{,}586\,x + 6{,}50$	$y = 0{,}033\,x + 0{,}22$
A	$y = 0{,}161\,x + 0{,}99$	$y = 0{,}178\,x - 4{,}36$	$y = 0{,}595\,x + 5{,}60$	$y = 0{,}028\,x + 0{,}51$
Farine blanche	$y = 0{,}134\,x + 1{,}58$	—	—	—
T	$y = 0{,}151\,x + 0{,}76$	—	—	—
A	$y = 0{,}137\,x + 1{,}36$		—	—

1re équation : ensemble des animaux témoins et antibiosupplémentés.
2e équation : T = témoins.
3e équation : A = antibiosupplémentés.

TABLEAU XXII

Composition corporelle moyenne en fonction d'un poids vif donné selon le régime

Régime	Rat de 70 grammes				Rat de 100 grammes			
	Protides	Lipides	Eau	Cendres	Protides	Lipides	Eau	Cendres
Caséine 18 %	13,27	5,45	50,19	2,43	18,88	9,98	69,72	3,31
Hyperprotéique	13,90	6,34	48,65	2,29	19,17	9,34	69,20	3,58
Farine de céréales + arachide	—	—	—	—	17,89	—	—	—
Caséine « restreints »	13,73	4,50	47,65	2,95	20,33	5,22	70,75	3,70
Farine + lysine	12,18	7,91	47,39	2,51	16,95	13,58	65,00	3,35
Farine blanche	10,96	12,00	43,84	2,40	—	—	—	—

Tableau XXIII

Temps nécessaire (en jours) pour la mise en réserve de 5 grammes de lipides ou de protides corporels selon le régime utilisé

	5 grammes de lipides	5 grammes de protides
Caséine 18 % :		
T	8,5	6,7
A	8,4	6,6
Hyperprotéique :		
T	8,7	6,8
A	8,7	6,8
Farine de céréales + arachide :		
T	—	16,8
A	—	13,5
Caséine « restreints » :		
T	56,5	14,1
A	56,5	14,1
Farine + lysine :		
T	18,6	30
A	12,4	20,8
Farine blanche :		
T	82,8	175
A	55,2	117

A : antibiosupplémentés.
T : témoins.

Si cette méthode est parfaitement valable pour comparer l'efficacité protidique de différents régimes [198, 199], la concordance entre les valeurs calculées et dosées est loin d'être rigoureuse et peut amener des erreurs importantes lorsqu'on recherche par exemple la composition d'un gain de poids donné. La différence de 4 % considérée comme une concordance cache une erreur relative beaucoup plus importante quant à la composition du gain de poids pendant la courte période expérimentale. Nous avons donc examiné sous cet angle les résultats relatifs aux expériences décrites dans ce chapitre.

Dans le tableau XXIV nous présentons nos résultats sous deux formes :

— d'une part, le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{masse corporelle délipidée}}$ préconisé par Babineau ;

— d'autre part, le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{protéines corporelles}}$.

Comme Pagé et Babineau nous trouvons une constance satisfaisante du rapport

$$\frac{\text{eau}}{\text{masse corporelle délipidée}}.$$

Malheureusement, il n'en est pas de même du rapport $\frac{\text{eau}}{\text{protéines}}$. Or, c'est ce coefficient qui pourrait nous permettre de déterminer l'azote corporel après un simple dosage d'eau. Mais l'erreur relative nous semble trop importante pour que cette méthode soit retenue quand il s'agit de déterminer l'évolution de la composition corporelle.

D'ailleurs G. Bourdel [115] a récemment souligné l'influence de l'état physiologique et de l'équilibre hormonal sur les relations existant entre les différents constituants corporels.

Il nous semble donc nécessaire de doser directement l'élément que l'on étudie et, s'il s'agit des proteines, un dosage direct de l'azote corporel nous semble un procédé plus simple et plus précis que la détermination de l'hydratation.

Influence des protides alimentaires sur la composition corporelle

Lorsqu'on améliore la qualité de l'apport protéique de la ration, la stimulation de la protéinogenèse qui en résulte se traduit de deux façons :

— *en valeur absolue :* le temps nécessaire pour la synthèse d'une quantité donnée de protéine diminue (tableau XXIII) ;

— *en valeur relative:* à poids vif donné, le taux des protéines corporelles s'élève aux dépens de celui des lipides (tableau XXII).

Tableau XXIV

	Rat de 70 grammes		Rat de 100 grammes	
	eau/masse corporelle délipidée	eau/protéines corporelles	eau/masse corporelle délipidée	eau/protéines corporelles
Régime de référence	0,76	3,78	0,76	3,69
Régime hyperprotéique	0,75	3,50	0,75	3,61
Régime restreint	0,74	3,47	0,75	3,48
Régime farine + lysine	0,76	3,89	0,76	3,83

La pente des droites de régression représentant l'évolution des protéines corporelles en fonction du poids vif varie dans le même sens que la valeur de l'apport azoté : les écarts entre les droites sont statistiquement significatifs.

Remarquons cependant qu'il semble y avoir une pente maximale qui correspond à une croissance optimale quel que soit le régime (équilibré ou hyperprotidique) : figure 3.

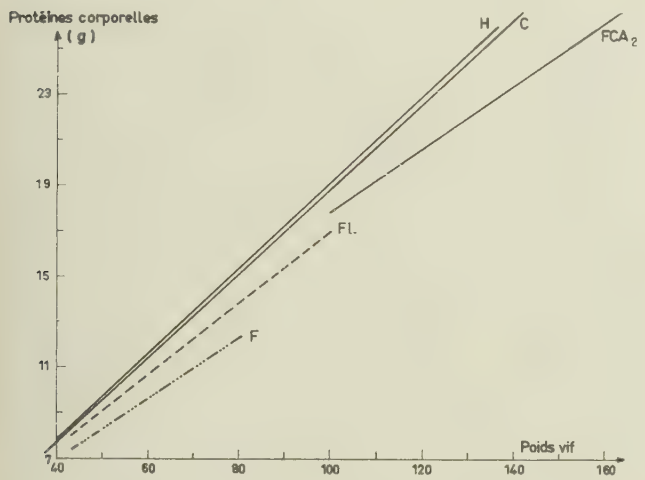

Fig. 3. — Protéines corporelles totales en fonction du poids de l'animal et du régime ingéré.

Régimes : F = farine blanche.
FL = farine + lysine.
FCA_2 = farine de céréales + arachide.
C = caséine 18 % + cystine.
H = hyperprotidique.

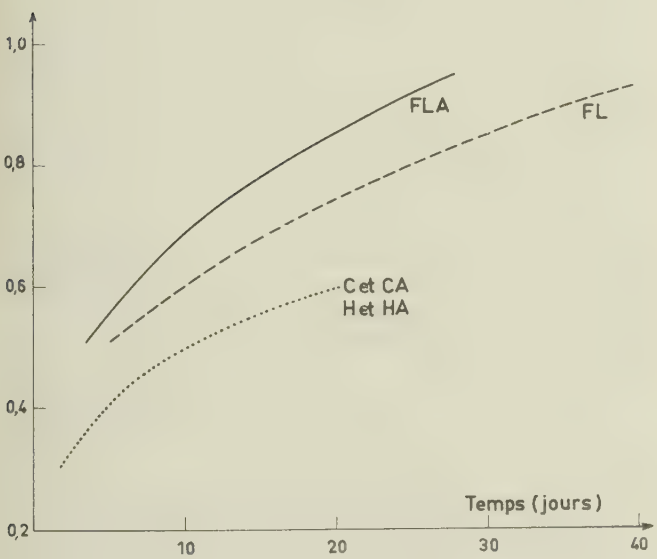

Fig. 4. — Influence comparée de l'antibiosupplémentation et de l'amélioration de l'apport azoté alimentaire sur l'évolution du rapport entre lipides et protéines corporels.

Régimes : FL = farine + lysine.
FLA = farine + lysine + auréomycine.
CA et C = équilibré avec ou sans auréomycine.
HA et H = hyperprotéique avec ou sans auréomycine.

Les graphiques des figures 3 et 4 exposent les faits que nous avons résumés dans le tableau XXII où, en fonction des intervalles dans lesquels nos équations de droites de régression étaient valables, nous avons choisi deux poids arbitraires de 70 et 100 g pour comparer facilement les différents régimes.

Influence des antibiotiques sur la composition corporelle

Lorsqu'un apport protidique insuffisant entraîne une croissance suboptimale les antibiotiques permettent une amélioration des performances. A âge égal leur emploi entraîne une augmentation du poids vif et, par là même, de la valeur absolue des différents constituants corporels. Mais lorsqu'on exprime ceux-ci en fonction du poids de l'animal on ne peut mettre en évidence aucune différence entre les animaux traités et les témoins. La composition corporelle dépend entièrement du régime. Cette loi reste évidemment vraie pour les rations permettant la croissance optimale (régime de référence et hyperprotidique), les antibiotiques n'ont alors aucune influence sur la composition corporelle, que celle-ci soit référée au poids ou à l'âge (puisqu'ils ne modifient pas le développement corporel).

E. — Comparaison générale et essai d'interprétation

L'influence des acides aminés et des antibiotiques sur le développement pondéral relève de deux mécanismes différents. En effet en améliorant par palier les protéines depuis un régime médiocre (farine blanche) jusqu'à un régime excellent (18 % caséine) on augmente la vitesse de croissance ; on assiste en même temps à une élévation du taux des protéines et de l'eau corporelles et à une baisse de celui des lipides pour un poids vif donné.

Par contre, lorsqu'on ajoute des antibiotiques à une ration insuffisante du point de vue azoté, l'amélioration du développement pondéral ne s'accompagne pas d'une stimulation parallèle de la protéinogenèse. La composition corporelle d'un rat antibiosupplémenté est exactement la même que celle du rat témoin de même poids, seule diffère la durée requise pour atteindre cet état.

La présence d'antibiotiques n'améliore donc pas la valeur de l'apport protéique de la ration, du moins si celle-ci est définie par la composition corporelle à un poids donné. Elle n'augmente donc pas notablement les quantités d'acides aminés mis à la disposition de l'organisme. En effet, si les rats nourris à la farine blanche supplémentée par l'auréomycine disposaient d'une quantité de lysine plus grande que les témoins, leur composition corporelle tendrait à se rapprocher de celle d'animaux bénéficiant d'une meilleure ration ; or, il n'en n'est rien ; ce n'est donc pas par une épargne azotée spécifique que les antibiotiques agissent dans le cadre des régimes hypoprotéiques.

L'étude sur la digestibilité (chap. II) et la rétention azotée (chap. III) nous avait amené à faire la même constatation. Il semble donc bien que l'effet sur la flore du tube digestif ne soit ni suffisant, ni assez sélectif pour mettre à la disposition de l'organisme une quantité nettement plus forte d'un acide aminé quelconque ou plus exactement de l'acide aminé facteur limitant du régime.

L'étude de l'évolution des rapports entre les différents compartiments corporels en fonction du temps nous confirme cette remarque. Dans le graphique V nous avons comparé l'importance relative des lipides et des protides corporels en fonction de l'âge quand on fait varier la vitesse de croissance soit par adjonction d'auréomycine, soit par amélioration de l'apport protidique. On voit que les conséquences de ces deux modes de valorisation de la ration aboutissent à deux résultats inverses : l'auréomycine augmente le rapport, la caséine le diminue.

Pour les différents régimes étudiés et même à l'intérieur de chaque type de régime, la composition corporelle dépend uniquement du poids vif et demeure indépendante de la vitesse de croissance; or, entre nos essais et même à l'intérieur de chaque essai, celle-ci est sujette à de grandes fluctuations; ainsi par exemple, avec le régime de référence, le gain de poids journalier est en moyenne de 4 grammes avec des extrêmes de 3 à 5 grammes. Néanmoins, la relation entre composition corporelle et poids vif n'est pas influencée par la vitesse avec laquelle le rat a atteint ce poids. Cela n'est évidemment valable que dans le cadre de nos conditions expérimentales : souche bien fixée, état sanitaire excellent, nourriture synthétique indépendante de la saison, condition d'élevage identique d'un animal à l'autre et d'une expérience sur l'autre. Dans ces conditions, la composition corporelle d'un animal pris isolément est indépendante de son âge, mais entièrement déterminée par son poids.

Les animaux les plus précoces de chaque lot atteignent ce poids plus rapidement que les autres. Ils ont donc une vitesse de croissance supérieure, sans qu'on puisse dire qu'ils aient bénéficié d'un meilleur régime: à poids égal leur composition corporelle est toujours la même. Donc, pour comparer l'efficacité de différentes rations, les relations qui relient la composition corporelle au poids vif sont nutritionnellement plus significatives que les courbes de croissance.

Or, on peut trouver une certaine similitude entre les sujets physiologiquement précoces à l'intérieur d'un lot donné et le comportement des rats qui réagissent favorablement aux antibiotiques. Dans les deux cas le développement pondéral est accéléré, mais la composition corporelle ne varie pas quand on la compare soit à des sujets tardifs, soit à des animaux non antibiosupplémentés de même poids. Le comportement naturel de précocité et la stimulation provoquée par les antibiotiques semblent relever du même mécanisme : accélération de la maturité physiologique. C'est la conclusion qu'on peut tirer également des travaux de Février et Salmon-Legagneur [200] sur le porcelet. Dans l'alimentation *ad libitum* l'efficacité des antibiotiques s'accompagne toujours d'une augmentation des ingesta. Or, on a montré [201] qu'il y avait une corrélation positive entre les quantités de nourriture ingérées et la vitesse de l'évolution physiologique : si celle-ci peut être accélérée par une alimentation excédentaire, nous avons vu qu'au contraire une limitation entraînait un retard dans le développement de l'animal [202 à 207]. Il s'ensuit une sorte d'étalement de l'activité métabolique de l'animal avec, pour la première conséquence, une augmentation de la durée de vie. Si le jeûne partiel est facteur de longue vie, la suralimentation et les antibiotiques qui la provoquent sont facteurs de maturation. L'évolution même de la masse lipidique de l'organisme que nous avons relatée au graphique de la figure 4 confirme ce fait : les antibiotiques augmentent à âge égal la part des lipides; or Mayer [208], pour définir son coefficient de vieillissement, utilise le rapport énergie des lipides sur énergie totale stockée dans le corps de l'animal pendant un temps donné et il est bien évident que ce coefficient est plus grand pour les animaux ayant réagit positivement à l'addition d'antibiotiques à leur régime. A l'appui de cette conception viennent les observations de Paterson et Hugues [209] qui constatent que la maturité sexuelle des poulets est légèrement avancée par la terramycine.

Cette stimulation de la lipogenèse ressortait déjà de notre étude des échanges énergétiques : nous avions mis en évidence une augmentation du quotient respiratoire, que nous avions expliquée par une stimulation de la lipogenèse dans les cas où l'antibiosupplémentation est efficace sur la croissance. Cette conclusion est pleinement vérifiée par l'étude directe de l'évolution de la composition corporelle : la figure 4 et les tableaux XXII et XXIII indiquent bien une augmentaiton de la synthèse lipidique en valeur absolue aussi bien que relative quand on raisonne en fonction du temps.

Ces constatations nous amènent à reprendre les diverses hypothèses de la littérature pour essayer d'en faire une synthèse. Si l'on se rapporte aux quantités absolues et relatives de lipides on peut, comme Calet et d'autres auteurs, conclure que les antibiotiques stimulent la lipogenèse.

Mais nous avions vu de même une certaine stimulation de la rétention d'azote lors de l'étude des bilans. Ce que certains ont traduit par une augmentation de la protéinogenèse.

Ces conclusions cessent de s'opposer quand on sépare clairement les comparaisons selon qu'elles sont effectuées en fonction de la nourriture ingérée, du poids ou de l'âge de l'animal.

Lorsque l'antibiosupplémentation est efficace il en découle un accroissement des quantités de lipides et de protides stockées dans un intervalle de temps donné. Les lipides augmentent plus vite que les pro-

tides — c'est un phénomène normal — donc les antibiotiques augmentent le rapport entre ces deux composants; mais aucun de ces facteurs n'est déterminant, on est simplement en présence de l'évolution normale d'un organisme au fur et à mesure que son poids augmente.

F. — Résumé et conclusion

Nous avons étudié l'influence du taux et de la qualité des protides alimentaires sur l'évolution des différents constituants corporels du rat. A l'intérieur de certaines limites les quantités de protides, lipides eau et cendres qui forment la masse de l'animal sont liées au poids par une relation linéaire. Chaque régime est défini par un ensemble d'équations caractéristiques. L'amélioration de l'apport protidique entraîne à la fois la stimulation de la croissance et une augmentation de la pente des droites représentatives de l'eau et des protides, accompagnée évidemment d'une baisse des lipides. Ce qui veut dire que, dans ce cas, le développement pondéral et la protéinogenèse vont de pair.

Si, au contraire, on stimule le développement pondéral à l'aide d'antibiotiques il n'y a pas de modification de la composition corporelle définie pour un poids donné et un régime donné.

A plus forte raison lorsque les antibiotiques n'agissent pas sur la croissance (régimes à croissance optimale), ils ne touchent pas non plus l'équilibre des compartiments corporels.

Donc toute action « macroscopique » des antibiotiques sur le plan nutritionnel est liée à leur possibilité d'accélérer la croissance permise par des régimes déséquilibrés.

Nous avons comparé les résultats obtenus à partir de la connaissance de l'évolution de la composition corporelle à ceux que nous avait fournis l'étude des échanges respiratoires; nous avons trouvé une bonne concordance entre les chiffres fournis par les deux méthodes et les conclusions qu'ils permettaient de tirer.

Enfin, nous avons proposé de nommer les antibiotiques facteurs de précocité ou de maturation, par opposition aux acides aminés qui, eux, sont de véritables facteurs de croissance.

VI. — INFLUENCE DES ANTIBIOTIQUES SUR QUELQUES CONSTITUANTS HEPATIQUES

Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons vu qu'à poids égal les animaux antibiosupplémentés et les témoins ont une constitution corporelle identique. Mais cette conclusion ne porte que sur l'ensemble de l'eau, des lipides, des protides et des cendres de l'animal; il reste à prouver que l'identité s'étend aux différents organes pris individuellement. Or sur le plan nutritionnel le foie est l'organe le plus intéressant. Nous avons donc entrepris les déterminations suivantes : rapport biométrique, composition chimique globale et acides nucléiques. Calet [3] avait déjà étudié l'influence de l'auréomycine sur les lipides et les protides hépatiques dans le cas d'un régime nettement hypoprotidique et il avait conclu que les antibiotiques ne modifiaient ni la lipogenèse, ni la proteinogenèse hépatiques. Dans le cas d'un régime subcarencé en vitamine B, mais équilibré par ailleurs, il mettait en évidence une baisse significative de l'acide désoxyribonucléique du foie, imputable, selon lui, à l'auréomycine et pouvant traduire une activité antimitotique au niveau du foie, comme celle constatée sur les bactéries, bien que sur le plan nutritionnel les doses utilisées soient incomparablement plus faibles. Calet pourtant [12] apporte un autre fait à l'appui de cette idée; dans certaines conditions l'auréomycine retarde la régénération du foie après hépatectomie partielle tant chez le rat que chez le poulet. On sait également que cet antibiotique peut retarder la cicatrisation de plaies [210]. Par contre, Bruggemann et Nieser [211] constatent une légère augmentation d'A.D.N. et d'A.R.N. sous l'action des antibiotiques, conditionnée selon d'autres auteurs par le taux protidique de la ration [212].

Tel a été le point de départ de nos investigations : nous avons essayé de comparer l'évolution de quelques composés chimiques, et en particulier des acides nucléiques, quand on faisait varier la vitesse de croissance soit par addition d'auréomycine au régime, soit par amélioration de l'apport protidique. Nous voulions également vérifier la relation souvent décrite [213 à 215] entre les acides nucléiques hépatiques et le niveau métabolique de l'animal.

A. — Conditions expérimentales et conduite des essais

Les régimes étudiés ont été décrits au chapitre I. Ils sont alloués *ad libitum* à des rats blancs, souche Wistar, dès leur sevrage. Pour chaque régime la moitié des animaux sert de témoins, l'autre moitié reçoit 100 mg d'auréomycine par kilogramme de ration. Nous avons vu précédemment que le début de la croissance est la période où les antibiotiques ont le maximum d'effet (quand l'antibiosupplémentation est efficace); aussi avons-nous limité notre travail à des animaux de moins de 100 grammes et dans la mesure du possible couvert l'intervalle de poids du sevrage à 100 grammes en échelonnant les sacrifices dans le temps.

Après un jeûne d'environ 6 heures les rats sont asphyxiés au gaz. Leur foie aussitôt prélevé est conservé à — 20° en attendant le dosage.

Après homogénéisation au Potter, l'azote, l'eau et les cendres sont déterminés sur des parties aliquotes à l'aide des méthodes déjà décrites.

Quant aux acides nucléiques, ils sont dosés suivant la méthode de Y. Moulé [216]. Extraction en milieu perchlorique, dosage de l'acide ribonucléique par son ribose et de l'acide désoxyribonucléique par son phosphore et expression des résultats en γ de phosphore des acides nucléiques. Cette méthode donne en outre le phosphore minéral et le phosphore lié aux lipides.

Le reste de l'animal est traité comme il a été dit au chapitre IV pour la détermination des constituants corporels globaux.

B. — Résultats expérimentaux

1. — *Régime farine blanche + lysine*

Pour ce régime nous avons eu recours à deux séries de déterminations :

— les constituants principaux du foie (eau, lipides, protides et cendres) ;

— les composés du phosphore (en particulier les acides nucléiques).

Etude des constituants principaux. — Ces déterminations portent sur 60 rats dont 30 reçoivent de l'auréomycine. L'expérience dure 28 jours, les animaux sont sacrifiés en quatre fois (15 animaux chaque semaine) afin d'étudier les constituants hépatiques en fonction de l'âge et en fonction du poids des rats.

L'évolution des principaux constituants corporels rapportée à la durée de l'expérience, donc à l'âge des animaux, est présentée dans le tableau XXV.

La stimulation de croissance s'accompagne d'une augmentation du poids du foie et des quantités absolues des différents constituants.

Enfin la présence d'un certain nombre de « foies gras » (malgré un important apport de choline alimentaire) a entraîné une grande variabilité du rapport biométrique hépatique.

Nous avons également étudié l'évolution en fonction du poids vif : le calcul statistique montre, là encore, qu'il existe une relation linéaire entre poids du foie et différents constituants d'une part, et le poids vif d'autre part. Mais, sauf pour les protéines, les résultats sont très dispersés et le coefficient de corrélation assez bas, en raison du fait signalé plus haut, et nous constatons de nouveau que la présence d'auréomycine n'entraîne jamais de droites de régression statistiquement différentes de celles représentatives des témoins.

L'évolution des constituants hépatiques que nous avons déterminés est donc fonction du poids de l'animal et l'auréomycine n'a d'action spécifique ni sur leurs quantités totales, ni sur leurs interrelations et les modifications observées sont la conséquence de la stimulation du développement pondéral.

Tableau XXV

Evolution des constituants hépatiques
(Régime : farine + lysine)

Temps		Semaines d'expériences							
		1		2		3		4	
		T	A	T	A	T	A	T	A
Poids vif		51,1	56,7	59,4	68,0	67,5	76,0	78,0	87,0
Poids du foie		2,91	3,07	3,49	4,19	4,25	6,12	4,76	5,44
Poids du foie / Poids vif p. 100		5,69	5,41	5,87	6,16	6,30	8,05	6,10	6,25
Constituants hépatiques totaux	Protéines	0,461	0,451	0,546	0,620	0,652	0,742	0,798	0,897
	Lipides	0,166	0,181	0,191	0,263	0,256	0,275	0,240	0,293
	Eau	2,260	2,415	2,725	3,198	3,268	5,012	3,661	4,131
	Cendres	0,036	0,031	0,045	0,044	0,051	0,057	0,051	0,064
Protéines corporelles totales		9,17	10,1	10,6	12,0	11,9	13,2	13,8	15,3
Protéines hépatiques / Protéines corporelles totales p .100		5,02	4,46	5,15	5,17	5,48	5,62	5,78	5,85

T : témoins.
A : antibiosupplémentés.

TABLEAU XXVI

Evolution des acides nucléiques du foie en fonction de l'âge
(régime : farine + lysine)

Lots	Douxième jour d'expérience		Vingt-quatrième jour d'expér.	
	Témoins	Auréomycine	Témoins	Auréomycine
Poids vif (g)	51,6	55,4	72,2	80,0
A.D.N. hépatique total (en γ de P)	610	644	790	858
A.R.N. hépatique total (en γ de P)	2 100	2 265	3 000	3 330
$\frac{\text{A.D.N.}}{\text{A.R.N.}} \times 100$	29	28,4	26,4	25,8
Protéines corporelles totales (g)	8,3	8,9	11,6	12,8
$\frac{\text{A.D.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Protéines corporelles (g)}}$	73	72	68	67
$\frac{\text{A.R.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Protéines corporelles (g)}}$	253	254	259	260
$\frac{\text{A.D.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Poids vif (g)}}$	11,8	11,6	10,2	10,7
$\frac{\text{A.R.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Poids vif (g)}}$	40,7	41,0	41,5	41,6

Cas des acides nucléiques. — Ces déterminations ont porté sur 40 rats dont la moitié recevait de l'auréomycine. Au bout de 12 jours, 20 animaux (10 de chaque lot) considérés comme représentatifs de l'ensemble ont été sacrifiés; les animaux restants subissent le même sort au 24e jour.

Dans le tableau XXVI, nous avons porté les résultats expérimentaux exprimés en fonction de *l'âge des animaux.*

A mesure que l'animal prend de l'âge et du poids, on observe que :

— les quantités d'acides nucléiques augmentent en valeur absolue :

— le raport $\frac{\text{A.D.N.}}{\text{A.R.N.}}$ diminue;

— le rapport $\frac{\text{A.D.N.}}{\text{protéines}}$ diminue;

— le rapport $\frac{\text{A.R.N.}}{\text{protéines}}$ reste constant.

On voit donc une évolution contraire des valeurs absolues et des valeurs relatives.

Nous avons également étudié l'évolution des acides nucléiques en fonction du *poids vif de l'animal* et nous avons une nouvelle fois constaté que, dans les intervalles de poids considérés, les quantités de protéines totales, de A.D.N. et de A.R.N. sont en relation linéaire avec le poids vif de l'animal et ces équations sont indépendantes de la présence ou de l'absence d'antibiotiques dans le régime.

Tout ceci est reporté sur le graphique de la figure 5.

Nous pouvons remarquer qu'à âge égal le rapport $\frac{\text{A.D.N.}}{\text{A.R.N.}}$ est abaissé en présence d'antibiotiques.

Certes, cette action est faible et très inférieure à celle décrite par Calet [3], mais elle n'en est pas moins intéressante à considérer car elle est la conséquence directe de la stimulation du développement pondéral provoquée par l'auréomycine.

En effet, dans l'intervalle de poids considéré l'A.D.N. est relié au poids par une relation linéaire. L'équation de cette droite de régression est indépendante de la présence ou de l'absence d'auréomycine dans le régime; or, comme le rapport A.D.N./poids vif diminue quand le poids augmente, l'antibiosupplémentation se traduit dans ce cas par une baisse du taux de l'A.D.N. hépatique ainsi que du rapport A.D.N./A.R.N puisque, à âge égal, elle augmente le poids vif. Ces résultats sont en plein accord avec ceux obtenus par Hock [168] sur le poulet.

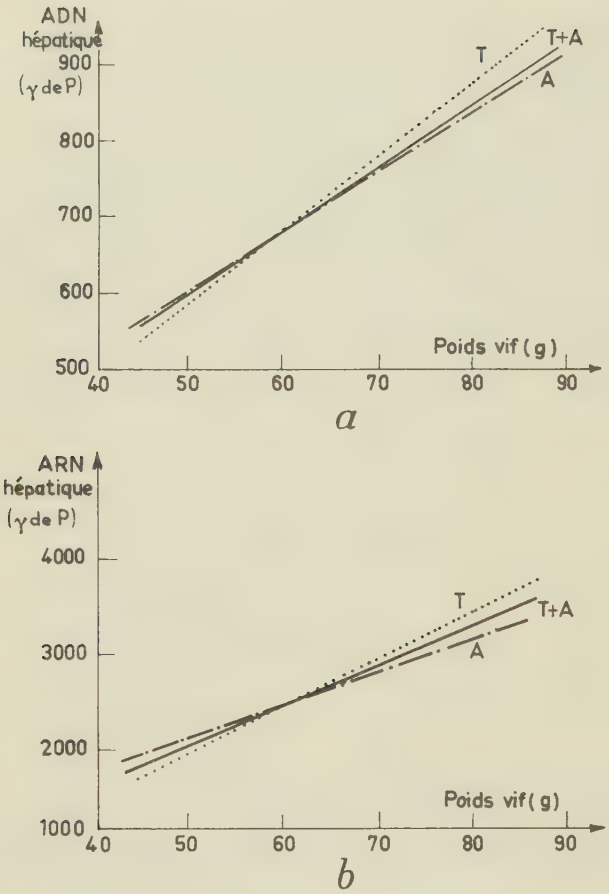

Fig. 5. — Acides nucléiques hépatiques (régime : farine + lysine).

Régime farine + lysine : $y = 8{,}72\ x + 160$.

a) Lot T : $y = 9{,}95\ x + 92{,}2$
Lot A : $y = 7{,}90\ x + 208$.

b) Lot T : $y = 51{,}36\ x - 597$.
Lot A : $y = 36{,}82\ x + 279$.
Régime farine + lysine : $y = 43{,}1\ x - 115{,}9$.

Remarque. — Si nous n'avons pas décrit les variations des acides nucléiques en fonction du poids du foie c'est que les écarts individuels sont importants, car dans cette expérience comme dans la précédente nous avons constaté plusieurs cas de stéatose répartis au hasard entre les animaux témoins et antibiosupplémentés.

2. — *Régime équilibré caséine + cystine*

Nous avons déterminé les acides nucléiques hépatiques d'animaux nourris depuis le sevrage et *ad libitum* avec le régime de référence décrit au chapitre I. Huit animaux recevaient 100 mg d'auréomycine par kilogramme de ration (lot auréomycine) et huit autres élevés dans les mêmes conditions servaient de témoins.

Les rats ont été sacrifiés au bout de 12 jours d'expérience le poids moyen dans chaque lot étant 80 grammes; les quantités absolues du phosphore des acides nucléiques sont rapportées dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII

	Régime de référence	
	Témoins	Auréomycine
Durée de l'expérience (jours) ..	12	12
Poids vif (grammes)	80	80
A.D.N. hépatique total (en γ de phosphore)	1 058	1 066
A.R.N. hépatique total (en γ de phosphore)	3 930	3 950

Il n'y a aucune différence entre les deux lots d'animaux. Cette constatation vient à l'appui de la remarque faite dans le cadre du régime farine + lysine; la modification des acides nucléiques dont nous avions fait état reflétait logiquement la stimulation de croissance; puisque dans le cas présent il n'y a pas d'action sur le développement pondéral, il n'y en a pas non plus sur les valeurs absolues et relatives d'acides nucléiques.

C. — Discussion

Le moment est venu de comparer les modalités d'action des antibiotiques et des acides aminés quand on se sert des uns ou des autres comme moyen pour stimuler la croissance.

Pour cela nous avons dressé le tableau XXVIII où nous comparons la constitution des foies d'animaux

Tableau XXVIII

	Caséine + Cystine	*Farine + Lysine*
Poids vif (g)	80	80
A.D.N. hépatique total (en γ de P)	1 062	858
A.R.N. hépatique total (en γ de P)	3 940	3 330
$\frac{\text{A.D.N.}}{\text{A.R.N.}} \times 100$	27	25,8
Protéines corporelles totales (g).	15,1	12,8
$\frac{\text{A.D.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Protéines corporelles (g)}}$	70	67
$\frac{\text{A.R.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Protéines corporelles (g)}}$	260	260
$\frac{\text{A.D.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Poids vif (g)}}$	13,3	10,7
$\frac{\text{A.R.N. hépatique (γ de P)}}{\text{Poids vif (g)}}$	49	41

ayant atteint un poids déterminé (80 grammes) avec l'une ou l'autre ration. Les valeurs données pour le régime de référence sont les moyennes des animaux antibiosupplémentés et des témoins, puisqu'il n'y avait aucune différence entre les deux lots. Quant aux chiffres correspondant aux rats nourris avec la ration à base de farine blanche supplémentée par la lysine, ils sont calculés d'après les équations des droites de régression représentatives de l'ensemble des animaux alimentés avec cette ration.

Dans le tableau XXIX, nous avons récapitulé nos observations schématiquement à l'aide des symboles suivants :

0 = aucun changement,
0 ou — = diminution non significative,
— = diminution significative,
+ = augmentation significative.

Tableau XXIX

	A âge égal		*A poids égal*	
	Antib.	A. A.	Antib.	A. A.
Gain de poids ...	+	+		
A.D.N.	+	+	0	+
A.R.N.	+	+	0	+
A.D.N./A.R.N.% .	—	+	0	+
A. D. N. par g de protéines	0 ou —	+	0	+
A. R. N. par g de protéines	0	0	0	0
A.D.N. par g de rat	0 ou —	+	0	+
A.R.N. par g de rat	0	+	0	+

On voit à nouveau la différence qui existe entre l'antibiosupplémentation et la correction des déficits en A.A.

Si l'on prend comme critère l'âge, les rats traités aux antibiotiques présentent bien des teneurs plus élevées de D.N.A. et de R.N.A., mais simplement parce qu'ils ont une croissance pondérale supérieure à celle des témoins non traités.

En effet, si l'on prend comme base de calcul le poids vif, les antibiotiques ne modifient en rien les quantités d'acides aminés nucléiques hépatiques, alors qu'un meilleur équilibre des acides provoque une augmentation sensible de ceux-ci.

Il nous faut enfin remarquer que les tableaux ci-dessus justifient à posteriori et après bien d'autres auteurs [25, 213, 217], depuis que l'ont préconisée Le Breton et Schaeffer [214], l'utilisation des acides nucléiques comme témoins de la croissance réelle et de la protéinogenèse.

En effet, le rapport acide ribonucléique hépatique sur protéines corporelles est pratiquement constant dans ces conditions expérimentales. La connaissance des variations des uns permet de prévoir celles des autres.

Quant à l'acide désoxyribonucléique, il rend compte du sens de l'évolution ultérieure et des possibilités de synthèse protéique, donc des potentialités véritables de l'organisme. C'est ce que met en évidence le rapport A.D.N. sur protéines corporelles. Ce rapport diminue en fonction du temps et du poids de l'animal, c'est-à-dire en même temps que diminue la vitesse relative de croissance.

De plus à poids égal les quantités de A.D.N. s'élèvent avec la valeur de l'apport protéique.

Le rapport A.D.N./A.R.N. suit la même évolution. Ceci étaye l'idée que les antibiotiques sont des facteurs de précocité.

Cette conception n'est pas une simple vue de l'esprit; on peut l'appuyer sur un fait expérimental. Dans un ensemble de rats soumis à notre régime de référence qui — rappelons-le — n'est pas valorisé par les antibiotiques, nous avons sélectionné deux lots de rats : un lot à croissance rapide, un lot à croissance lente. Avec les animaux du premier lot, on observait :

— une augmentation de l'appétit;
— l'amélioration de l'indice de consommation;
— l'amélioration du bilan azoté et du bilan calorique;
— l'élévation du Q. R.;
— aucune modification des droits de régression liant la composition corporelle au poids vif.

Puisque les acides nucléiques sont liés au poids vif il est bien évident que les animaux à croissance rapide avaient des quantités absolues de ces métabolites plus grandes que celles du reste du lot. Ils devaient de même avoir en fin d'expérience un rapport A.D.N./A.R.N. un peu inférieur à celui des animaux plus lents à se développer.

Ces observations ressemblent point par point aux faits que nous venons d'exposer sur l'influence de l'antibiosupplémentation dans le cas des régimes hypoprotéiques.

Certes bien des travaux restent à faire pour que cette hypothèse — antibiotiques, facteurs de précocité —soit rigoureusement démontrée, mais tous les faits que nous avons exposés concourrent à l'accréditer.

D. — Résumé et conclusion

Nous avons étudié l'évolution de différents constituants hépatiques de rats soumis à deux types de rations différentes: *farine + lysine* (régime hypoazoté permettant une action positive des antibiotiques sur la croissance) et *caséine + cystine* (régime de référence donnant une croissance optimale et ne présentant pas d'amélioration en présence d'antibiotiques).

Nous avons comparé les résultats ainsi obtenus à ceux découlant de l'addition d'auréomycine à ces régimes. Nous avons constaté que, dans les limites de poids considérées (entre le sevrage et 100 grammes), il existait une relation linéaire entre les composants chimiques du foie (eau, cendres, protides, lipides A.D.N.A.R.N.) d'une part, et le poids vif d'autre part. Ces relations ne sont pas modifiées par l'adjonction d'auréomycine au régime; par contre, les quantités d'acides nucléiques dépendent de la valeur des protides de la ration, qu'on les exprime par rapport au poids ou par rapport à l'âge.

Si, pour un régime donné, les quantités absolues de A.D.N. et de A.R.N. sont liées au poids de l'animal et qu'en même temps elles sont le reflet de l'état physiologique de l'animal, les résultats que nous venons d'exposer confirment pleinement les conclusions du chapitre précédent, à savoir que les rats recevant des antibiotiques sont absolument semblables aux témoins de même poids. De ce fait quand leur croissance est stimulée par cette addition on peut les considérer à âge égal comme physiologiquement plus vieux que les témoins.

Ceci étaye l'idée que les antibiotiques sont des facteurs de précocité.

CONCLUSION GENERALE

Nous avons étudié différentes conséquences de l'introduction d'antibiotiques (en particulier d'auréomycine) dans l'alimentation du rat blanc.

Nous avons tout d'abord remarqué que les antibiotiques n'agissent sur le développement pondéral, ni avec des régimes équilibrés assurant par eux-mêmes une croissance optimale, ni avec des régimes totalement carencés en métabolites essentiels.

Nous avons pu mettre en évidence que les modifications de taux d'ingestion, de composition corporelle globale, de valeur de différents constituants hépatiques, étaient liées à la stimulation du développement pondéral. Lorsque celle-ci fait défaut on ne constate aucune modification des caractéristiques étudiées. L'efficacité des antibiotiques se traduit d'abord par une stimulation de la croissance pondérale qui induit, secondairement, des modifications des bilans azoté et énergétique, de la composition corporelle globale et des constituants hépatiques.

Dans tous les régimes étudiés la présence d'antibiotiques entraîne une augmentation de l'absorption intestinale; elle est indéniable mais nous paraît cependant trop faible pour expliquer leur action, d'autant plus qu'elle continue à se manifester quand les antibiotiques sont inefficaces sur la croissance.

Nous avons constaté une différence essentielle entre l'action des antibiotiques et celle des nutriments azotés :

— *A poids vif égal* la composition corporelle dépend de la nature du régime et notamment de l'apport protéique, mais l'antibiosupplémentation ne modifie rien à l'importance relative des différents compartiments de l'organisme;

— A *âge égal* les animaux antibiosupplémentés sont différents des témoins, mais ces différences sont uniquement le fait d'une prise de poids accélérée.

Les antibiotiques agissent essentiellement sur le développement corporel global; les nutriments azotés agissent à la fois sur la vitesse de croissance et sur l'intensité de la protéinogenèse. A ce titre seuls les nutriments azotés méritent pleinement l'appellation de « facteurs de croissance », la synthèse des tissus protéiques et des acides nucléiques étant le témoin du développement réel, quelle que soit l'évolution des autres composants corporels.

A la suite de ces comparaisons nous avons pensé pouvoir attribuer aux antibiotiques le titre de « facteurs de précocité » qui, sans s'opposer au titre de facteurs de sénescence de Calet, le précise en rappelant le fait suivant : les animaux ainsi traités se développent plus rapidement sans qu'aucun processus nutritionnel ne soit profondément modifié.

Nous n'avons pu mettre en évidence le point d'impact des antibiotiques. Devant cette situation nous pensons pouvoir dire que les réactions suscitées par l'antibiosupplémentation relèvent de multiples facteurs qui, pris isolément, n'ont pas d'action significative, depuis l'amélioration du microbisme latent jusqu'à une action hormonomimétique, au sujet de laquelle Champigny, Bourdel et Jacquot [218] ont entrepris une intéressante étude .

Pour terminer nous préciserons que, si nous avons constamment comparé les antibiotiques aux acides aminés, il ne nous est jamais venu à l'idée qu'ils puissent être équivalents (leur nature chimique et les quantités mises en œuvre étant par trop différentes). Nous avons utilisé les antibiotiques comme moyen nouveau de faire varier la vitesse de croissance par opposition à un moyen classique : la supplémentation par amino-acides, afin de tenter une analyse plus précise du développement pondéral.

Bibliographie

[1] Moore P. R., Everson H., Luckey F. D., Mac Coy, Elvehjem C. A. et Harte E. S. — *J. Biol. Chem.*, 1946, **165**, 437-41.

[2] Stokstad E. R. L. et Jukes T. H. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **73**, 523-8.

[3] Calet C. — *Ann. Zootechn.*, 1956, 1-101.

[4] Cunha T. J. — First International Conference on Use of Antibiotics in Agriculture, National Research Council and National Science Foundation, 1958.

[5] Ferrando R. — Colloque sur les aliments dits « supplémentés », 1957, **11**, 837-906.

[6] Février R. et Vachel J. P. — *Ann. Zootechn.*, 1952, 53-91; 1953, 55-103.

[7] François A. C. — First International Conference on Antibiotics in Agriculture, National Academy of Sciences and National Research Council, Washington, 1956, pp. 84-6.

[8] Goldberg H. S. — Antibiotics : their Chemistry and non Medical uses, 1959, Van Nostrand ed., New York, 1 vol., 608 p.

[9] Jukes J. H. — Medical Encyclopedia, 1955, Inc., New York, p. 128.

[10] Stokstad E. R. L. — *Physiolog. Rev.*, 1954, **34**, 25-51.

[11] Commission des antibiotiques du Centre National de Coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation, 1re série, Ann. Nutr. Alim., 1956, **10**, 79-150.

[12] Commission des antibiotiques du Centre National de Coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation, 2e série, Ann. Nutr. Alim., 1958, **12**, 133-220.

[13] Commission des antibiotiques du Centre National de Coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation, 3e série, Ann. Nutr. Alim., 1961, **15**, 75-165.

[14] Coates M. E. — *Chem. Ind.*, 1953, 1333-5. *J. Nutr.*, 1955, **9**, 110-9.

[15] Coates M. E., Davies M. K. et Kon S. K. — *British J. Nutrit.*, 1955, **9**, 110-9.

[16] Hill C. H. et Kelly J. W. — *J. Nutr.*, 1953, **51**, 463-6.

[17] Calet C., François A. et Jacquot R. — *Arch. Sci. Physiol.*, 1957, **11**, 213-22.

[18] Février R. et Vachel J. P. — *Ann. Zootechn.*, 1955, 133-52.

[19] Palazzoto F. — *Ann. della Sperimentazione Agraria*, 1958, **12**, 785-97.

[20] Pecora L. J. — *J. Nutr.*, 1953, **49**, 621-9.

[21] Rérat A., Escribano L. et Jacquot R. — *Arch. Sci. Physiol.*, 1957, **11**, 331-46.

[22] Salmon-Legagneur E. et Michel M. — *Ann. Zootechn.*, 1955, **5**, 13-63.

[23] Terroine E. F. — Le métabolisme de l'azote. Dépenses, besoins, couvertures, 1933, Presses Universitaires de France éd., Paris, 1 vol., 562 p.

[24] Braham J. E., Bird H. R. et Baumann C. A. — *J. Nutrit.*, 1959, **67**, 149-58.

[25] Braude R., Campbell R. C., Lucas A. M., Lucombe J. R., Robinson K. L. et Taylor J. H. — *British J. Nutr.*, 1955, **9**, 191-6.

[26] Braude R., Wallace H. D. et Cunha T. J. — *Antibiotics and Chemotherapy*, 1953, **3**, 271-291.

[27] Ferrando R. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1954, **8**, 359-88.

[28] Kline E. A., Kastelic J., Ashton G. C., Homeyer P. G., Quinn L. et Catron D. V. — *J. Nutr.*, 1954, **53**, 543-55.

[29] Coates M. E. et Harrison G. F. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 345-55.

[30] Luckey T. D., Gordon H. A., Wagner M. et Reyniers J. A. — *Antibiotics and Chemotherapy*, 1956, **6**, 36-40.

[31] Carpenter K. J. — *J. Nutr.*, 1953, **51**, 435-40.

[32] Tomlin D. C., Wallace H. D. et Combs G. E. Jr. — *J. Animal Sci.*, 1958, **17**, 42-6 (A.N. vol. 28, p. 1309).

[33] Terroine E. F. — Le métabolisme de l'Azote. Physiologie des substances protéiques, 1936, Presses Universitaires de France, Paris, 2 vol.

[34] Dickison H. L. et Tisch D. E. — Antibiotics Animal, 1954-1955, Proc. Symposium on Antibiotics, Washington D. C., 516-24.

[35] Draper H. H. et Loewe C. — *J. Nutr.*, 1958, **64**, 33-42.

[36] Guerrant N. B. et Steel J. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **98**, 542-5.

[37] Heggeness F. W. — *J. Nutr.*, 1959, **68**, 573-82.

[38] Libby D. — Thèse, Michigan State College, 1952.

[39] Lih H. et Baumann C. A. — *J. Nutr.*, 1951, **45**, 143-52.

[40] Luckey T. D. — *Chem. Eng. News*, 1955, **33**, 4644.

[41] Main H. M. — Thèse, University of Toronto, 1952.

[42] Meyer J. H., Lueker C. E. et Smith J. D. — *J. Nutr.*, 1956, **60**, 121-8.

[43] Ozawa E. — *J. Antibiotics*, 1956, série A, **IX**, 67-70.

[44] Tschiderer K. — *Arch. Tierernährung*, 1958, **8**, 278-84.

[45] Baumann C. A. — First International Conference on Use of Antibiotics in Agriculture, National Academy of Sciences and National Research Council, Washington, 1956, pp. 47-54.

[46] Ferrando R., Bost J. et Brenot D. — *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **236**, 1618-20.

[47] Gordon H. A. — Colloqium at Lobund Institute, University of N. D., Indiana, juin 1952.

[48] Lee H. W. T. et Moinuddin J. F. — *Am. J. Physiol.*, 1958, **192**, 421-6.

[49] Barber R. S., Braude R., Mitchell K. G., Rook J. A. F. et Rowel J. G. — *British J. Nutr.*, 1957, **11**, 70-9.

[50] Ingram P. L., Shillam K. W.G., Hawkins G. M. et Roy J. H. B. — *British J. Nutr.*, 1958, **12**, 203-15.

[51] Hill C. H., Keeling A. D. et Kelly J. W. — *J. Nutr.*, 1957, **62**, 255-67.

[52] Register U. D. et Peterson E. W. — *J. Nutr.*, 1958, **64**, 483-91.

[53] Raibaud P. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1956, **10**, 89-93.

[54] Raibaud P. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1958, **12**, 135-50.

[55] Coates M. E. et Davies M. K. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 205-12.

[56] Lalouette P. et Ferrando R. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 78.

[57] Lev M. et Forbes M. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 78-84.
[58] Martins Campos J. V., Fernandez J. et Pontes. — *J. Laboratory and Clinical Medecine*, 1955, **45**, 455-62.
[59] Barnes E. M. — *British Vet J.*, 1958, **114**, 1-12.
[60] Reuss U. et Summer Matter P. — *Zentralbl. Vet. Med.*, 1959, **6**, 138-44.
[61] Lev M., Briggs C. A. E. et Coates M. E. — *British J. Nutr.*, 1957, **11**, 364-72.
[62] Johansson K. R. — First International Conference on Use of Antibiotics in Agriculture, 1955, 127-34.
[63] Ruebner B. et Mac Laren J. R. — *British J. Exp. Pathology*, 1958, **39**, 85-9.
[64] Charlet-Léry G., François A. C., Leroy A. M. et Vachel J. P. — *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **237**, 1355-7.
[65] François A. C. et Michel M. — *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 124-6.
[66] François A. C. et Michel M. — European Symposium on Antibiotics, 1955.
[67] Michel M. — *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 2883-5.
[68] Michel M. — Proceedings of the third International Congress of Biochemistry, Bruxelles, 1955, pp. 455-7.
[69] Michel M. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 85.
[70] Michel M. et François A. C. — *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 1770-2.
[71] Michel M. et François A. C. — *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 808-10.
[72] Adrian J. et Rérat A. — *Cahiers Techniques C.N.E.R.N.A.*, 1958, **1**, 1-94.
[73] Guillemet R. et Jacquot R. — *C. R. Acad. Sci.*, 1943, **216**, 508.
[74] Jacquot R. — *Chim. Ind.*, 1946, **55**, 424-30.
[75] Jacquot R. et Guillemet R. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1944, **26**, 324.
[76] Rérat A., Poullain F. et Jacquot R. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1958, **12**, 27-34.
[77] Gallego A. — *Ann. Inst. Farmacol. Esp.*, 1957, **6**, 47-84.
[78] Gallego A. et Tamarit Torres J. — *Ann. Inst. Farmacol. Esp.*, 1957, **6**, 235-8.
[79] Bush L. J., Allen R. S. et Jacobson N. L. — *J. Dairy Sci.*, 1959, **42**, 671-8.
[80] Evans R. E. et Maguire M. F. — *J. Agric. Sci.*, 1956, **47**, 344-9.
[81] Lassister C. A., Denton T. W. et Rust J. W. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 760-8.
[82] Berry M. E. et Schuck C. — *J. Nutr.*, 1954, **54**, 271-84.
[83] Carroll R. W., Hensley G. W., Sittler C. L., Wilcox E. L. et Graham W. R. Jr. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, **45**, 260-9.
[84] Erwin E. S., Dyer I. A. et Ensminger M. E. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1201-2.
[85] Evans J. L., Grainger R. B. et Thompson C. M. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1202 (Proc.).
[86] Forbes R. M. — *J. Nutr.*, 1954, **53**, 275-87.
[87] Hogue D. E., Warner R. G., Loosli J. K. et Grippin C. H. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1209 (Proc.).
[88] Huang T. C. et Mac Cay C. M. — *J. Nutr.*, 1953, **50**, 129-39.
[89] Robinson K. L., Coey W. E. et Burnett G. S. — *Chem. Ind.*, 1953, **1**, 18-9.
[90] Thayer R. H. et Heller V. G. — *Poultry Sci.*, 1955, **34**, 97-102.
[91] Agar W. T. et Parker M. A. — *Biochem. Biophysiol. Acta*, 1958, **30**, 243-6.
[92] Horn L. H. Jr, Snapp R. R. et Gall L. S. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 243-8.
[93] Hungatte R. E., Fletcher D. W. et Dyer I. A. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 997-1002.
[94] Lambert M. R. et Jacobson N. L. — *J. Dairy Sci.*, 1957, **40**, 633-4.
[95] Lambert M. R. et Jacobson N. L. — *J. Animal Sci.*, 1958, **17**, 656-61.
[96] Oyaert W. et Bouckaert J. H. — *Zentralbl. Vet. Med.*, 1959, **6**, 693-703; *Nutr. Abstr.*, 1960, **30**, n° 809.
[97] Tillman A. D. et Mac Vicar R. — *J. Animal Sci.*, 1956, **15**, 211-7.
[98] Trémolières J. et Péquignot G. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1949, **3**, 145-83.
[99] Jacquot R. et Armand Y. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, **24**, 313-20.
[100] Allison J. B. — *Physiol. Rev.*, 1955, **35**, 664-700.
[101] Beacom S. E. — *Canad. J. Animal Sci.*, 1959, **39**, 71-8.
[102] Catron D. V., Speer V. C., Maddock H. M. et Vohs R. L. — *J. Animal Sci.*, 1950, **9**, 652 (abstr.).
[103] Février R. et Dumont B. L. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 78.
[104] Février R., François A. C., Michel M., Pero R. et Salmon-Legagneur E. — *C. R. Acad. Agric.*, séance du 7 déc. 1955, 1-11.
[105] Hogue D. E., Warner R. G., Grippin C. H. et Loosli J. K. — *J. Animal Sci.*, 1956, **15**, 788-93.
[106] Jensen A. H., Acker D. C., Maddock H. M., Ashton G. C., Homeyer P. G., Heady E. O. et Catron D. V. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 69-81.
[107] West J. W. et Hill J. E. — *Poultry Sci.*, 1955, **34**, 628-34.
[108] Kropf D. H., Lewis P. K. Jr, Grummer R. H., Bray R. W. et Phillips P. H. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1220-31.
[109] Nordfeldt S. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 86.
[110] Nordfeldt S. et Kihlen G. — *Kungl. Lantbrukshogskolans Annaler*, 1957, **23**, 457-77.
[111] Richter O. W. — *Ernährungsforschung*, 1957, **2**, 3-33.
[112] Ludvigsen I. et Thorbek G. — *Forsøgslab. København. Beretn.*, 1955, n° **283**, 110.
[113] Charlet-Léry G. et Zelter S. Z. — *C. R. Acad. Agric.*, 1960, **12**, 683-7.
[114] François A. C. et Michel M. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 80-1.
[115] Bourdel G. — Thèse, Paris, 1960.
[116] Lombroso U. et Difrisco S. — *Arch. Internat. Physiol.*, 1930, **32**, 40-7.
[117] Becker M. et Harnisch S. — *Arch. Tierernährung*, 1958, **8**, 309-20 et 401-19.
[118] Harnisch S. et Becker M. — *Arch. Tierernährung*, 1958, **8**, 420-32.
[119] Dangoumeau A. — *Ind. Alim. Animale*, 1959, n° **102**, 19-47.

[120] Bender A. E. et Doell B. H. — *British J. Nutr.*, 1957, **11**, 138-40.
[121] Bender A. E. et Miller D. S. — *British J. Nutr.*, 1955, **9**, 382-8.
[122] Rérat A., Abraham J., Champigny O. et Jacquot R. — *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 213-6.
[123] Rérat A. et Jacquot R. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1957, **11**, 25-6.
[124] Dewar A. D. — *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1953, **38**, 263-94.
[125] Dewar A. D. et Newton W. H. — *British J. Nutr.*, 1948, **2**, 123-41.
[126] Hawk P. B., Oser B. L. et Summerson W. H. — Practical Physiological Chemistry, The Blakiston Company ed., Phil., 1948, 1 vol., 1323 p.
[127] Jacquot R., Le Bars H. et Simonnet H. — Données générales sur la Nutrition et l'Alimentation, vol. 1, Baillière éd., Paris, 1958, 472 p.
[128] Kayser — Bio-énergétique (sous presse).
[129] Kriss M. et Miller R. C. — The Derivation of Factors for Computing the gaseous Exchange and the Heat Production in the Metabolism of Casein by the albinos Rat, pp. 669-74.
[130] Miller D. S. et Payne P. R. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 501-8.
[131] Knoebel L. K. et Black A. — *J. Nutr.*, 1952, **48**, 477-87.
[132] Hörnicke H. — *Ztschr. Tierphysiol. Tierernährung Futtermittelk*, 1958, **13**, 74-82.
[133] Hörnicke H. et Wagner W. — *Deutsch Tierarztl. Wochenschr.*, 1958, **65**, 605-8.
[134] Meites J. et Ogle R. C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, **77**, 758-61.
[135] Cahn T. et Houget J. — *J. Physiol.*, 1952, **44**, 115-22.
[136] Heusner C. — *C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 2254-7.
[137] Cairnie A. B. et Pullar J. D. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 431-9.
[138] Thibault O. — *Rev. Canad. Biol.*, 1949, **8**, 3-131.
[139] Werthessen N. — *Am. J. Physiol.*, 1937, **120**, 458-65.
[140] Zuntz N. et Schumburg — Studien zu einer Physiologie des Marsches, Berlin, 1901, 361 p.
[141] Dubois R. — Basal Metabolism in Health and Disease, 3e ed., Lea et Febiger ed., Philadelphie, 1936.
[142] Lusk G. — *J. Biol. Chem.*, 1924, **59**, 41.
[143] Lusk G. — The Elements of the Sciences of Nutrition, 4e ed., Saunders Co ed., Philadelphie, 1928, 61 p.
[144] Fush P. — *Arch. Tierernährung*, 1952, **2**, 1-19.
[145] Weir J. B. de V. — *J. Physiol.*, 1949, **109**, 1-9.
[146] Brouwer E. — *Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica*, 1957, **6**, 795-802.
[147] Brouwer E. — Proc. First Symposium Energy Metabolism, Copenhagen, sept. 1958.
[148] Dewar A. D. et Newton W. H. — *British J. Nutr.*, 1948, **2**, 142-5.
[149] Leroy A. M. — *Ann. Zootechn.*, 1958, **5**, 23.
[150] Curto G. M., Fornaroli D. et Zelioli A. — *Zootecnica e Veterinaria*, 1960, **n° 3-4**, 3-22.
[151] Vogel G. R., Hauge S. M. et Andrews F. N. — *Am. J. Physiol.*, 1958, **192**, 73-5.
[152] Bowland J. P., Beacom S. E. et Mac Elroy L. W. — *J. Animal Sci.*, 1951, **10**, 629-37.
[153] Clausen H. — First International Conference on the Use of Antibiotics in Agriculture, National Research Council and National Science Foundation, Washington D.C., 1955, pp. 19-32.
[154] Kelly R. F., Bray R. W. et Phillips P. H. — *J. Animal Sci.*, 1957, **16**, 74-83.
[155] Perry T. W., Beeson W. M. et Vosteen B. W. — *J. Animal Sci.*, 1953, **12**, 310-5.
[156] Speer W. C., Combs G. E. Jr, Asthon G. C. et Catron D. V. — *J. Animal Sci.*, 1956, **15**, 1052-8.
[157] Dumont B. L., Février R. et Salmon-Legagneur E. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, pp. 75-6 et 78-9.
[158] Kropf D. H., Lewis P. K. Jr., Grummer R. H., Bray R. W. et Phillips P. H. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1220-31.
[159] Robison W. L., Kunkle L. E. et Cahill V. R. — *J. Animal Sci.*, 1952, **11**, 752 (Proc.).
[160] Wilson G. D., Burnside J. E., Bray R. W., Phillips P. H. et Grummer R. H. — *J. Animal Sci.*, 1953, **12**, 291-6.
[161] Barber R. S., Braude R., Mitchell K. G. et Rook J. A. F. — *Proc. Nutr. Soc.*, 1956, **15**, 9.
[162] Catron D. V., Bennison R. W., Maddock H. M., Ashton G. C. et Homeyer P. G. — *J. Animal Sci.*, 1953, **12**, 51-61.
[163] Clawson A. J., Sheffy B. E. et Reid J. T. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 1122-32.
[164] Février R. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1959, **13**, 65-110.
[165] Hanson L. E., Ferrin E. F., Anderson P. A. et Aunan W. J. — *J. Animal Sci.*, 1955, **14**, 30-42.
[166] Kline E. A., Kastelic J., Quinn L. Y., Homeyer P. G. et Catron D. V. — *J. Animal Sci.*, 1952, **11**, 750-1.
[167] Morgan J. T., Green F. R., Costain R. A. et Williams E. F. — *J. Agric. Sci.*, 1959, **52**, 170-6.
[168] Hock A. et Lennerts L. — *Arch. Tierernährung*, 1958, **8**, 194-210.
[169] Abedi-Djourabtschi M. et Hartmann F. — *Hoppe Seyler's Zeitschrift Physiol. Chemic.*, 1954, **298**, 193-8.
[170] Anderson J. E. et Coniglio J. G. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **96**, 352-4.
[171] Coniglio J. G. et Bell E. J. — *J. Biol. Chem.*, 1957, **226**, 805-11.
[172] Curto G. M. — *Zootecnica e Veterinaria*, 1959, **n° 9-10**, 271-8.
[173] Hartsook E. W. — *J. Nutr.*, 1956, **60**, 97-104.
[174] Hartsook E. W. et Johnson B. C. — *J. Nutr.*, 1953, **51**, 205-18.
[175] Tomarelli R. M. et Bernhart F. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **99**, 508-11.
[176] Huth E. J. et Alkinton J. R. — *Am. J. Physiol.*, 1959, **196**, 299-302.
[177] Mac Cance R. A. et Widdowson E. M. — *British Med. Bull.*, 1951, **7**, 297-306.
[178] Widdowson E. M. et Mac Cance R. A. — *British J. Nutr.*, 1957, **11**, 198-206.
[179] Guggenheim K. et Diamant E. J. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 61-7.
[180] Hatai S. — *Am. J. Anatomy*, 1917, **21**, 23-37.
[181] Lee M. O. et Schaffer N. K. — *J. Nutr.*, 1934, **7**, 337-64.
[182] Li C. H., Simpson M. E. et Evans H. M. — *Growth*, 1948, **13**, 39-42.
[183] Hollifield G. et Parson W. — *Am. J. Anatomy*, 1959, **197**, 105-7.
[184] Brush M., William W. et Swanson P. — *J. Nutr.*, 1947, **33**, 389-410.

[185] Marshall M. W., Hildebrand H. E., Dupont J. L. et Womack M. — *J. Nutr.*, 1959, **69**, 371-82.
[186] Mickelson O., Arnett A. et Anderson B. S. — *J. Laboratory Clin. Med.*, 1959, **53**, 282-90.
[187] Rippon W. P. — *British J. Nutr.*, 1959, **13**, 243-60.
[188] Saratt H. P., Snipper L. P. et Schneider D. L. — *J. Nutr.*, 1956, **58**, 529-42 et 543-55.
[189] Moulton C. R. — *J. Biol. Chem.*, 1923, **57**, 80-97.
[190] Sibbald I. R., Bowland J. P., Robblee A. R. et Berg R. T. — *J. Nutr.*, 1957, **61**, 71-85.
[191] Babineau L. M. et Pagé E. — *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1955, **33**, 970-9.
[192] Pagé E. et Babineau L. M. — *Canad. J. Med. Sci.*, 1953, **31**, 22-40.
[193] Meyer J. H. — *Am. J. Physiol.*, 1955, **182**, 83-8.
[194] Meyer J. H. — *Am. J. Physiol.*, 1958, **193**, 488-94.
[195] Medway W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **99**, 733-5.
[196] Dumont B. L. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1958, **12**, 95-158.
[197] Bender A. E. et Miller D. S. — *Biochem. J.*, 1953, **53**, vii.
[198] Charconnet-Harding F., Blum J. C. et Jacquot R. — *Ann. Nutr. Alim.*, 1958, **12**, 1-5.
[199] Dreyer J. J. — *British J. Nutr.*, 1957, **11**, 22-7.
[200] Février R. — *Ann. Zootechn.*, 1958, 163-9.
[201] Lutwak-Mann C. — *Vitamins and Hormones*, 1958, **16**, 45-75.
[202] Hruza Z. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, pp. 98-9.
[203] Mac Cay C. M., Crowell M. F. et Maynard L. A. — *J. Nutr.*, 1935, **10**, 63-79.
[204] Mac Cay C. M., Sperling G. et Barnes L. L. — *Arch. Biochem.*, 1943, **2**, 469-79.
[205] Saxton J. A. Jr — Conference on Problems of Aging, New York, 1948-1949, pp. 135-173.
[206] Spray C. M. et Widdowson E. M. — *British J. Nutr.*, 1950, **4**, 332-53.
[207] Widdowson E. M. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, pp. 94-5.
[208] Mayer J. — *Growth*, 1949, **13**, 97-101.
[209] Paterson R. A. et Hugues O. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, pp. 86-7.
[210] Sergeant C. K., Ponka J. L. et Brush G. E. — *Arch. Surg. U.S.A.*, 1959, **79**, 480-2.
[211] Brüggemann J. von et Nieser K. H. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 170.
[212] Shirley R. L., Wallace H. D. et Davis G. K. — *J. Agricultural and Food Chem.*, 1954, **2**, 830-2.
[213] Campbell R. M. et Kosterlitz H. M. — *Bioch. Biophys. Acta*, 1952, **8**, 664-79.
[214] Le Breton E. et Schaffer G. — Variations biochimiques du rapport nucléo-plasmatique au cours du développement embryonnaire, 1923, Masson éd., 1 vol., 196 p.
[215] Terroine E. F. — Le Métabolisme nucléique, Paris, 1960, C.N.R.S. éd., 1 vol., 755 p.
[216] Moulé Y. — *Arch. Sci. Physiol.*, 1953, **7**, 241-54.
[217] Guggenheim K. et Halévy S. — Quatrième Congrès International de Nutrition, Paris, 1957, p. 217.
[218] Champigny O., Bourdel G. et Jacquot R. — *Arch. Sci. Physiol.*, 1960, **14**, 97-103.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Rôle des vitamines B dans les cultures de tissus

Vu et approuvé :
Paris, le 5 juin 1961
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PERES

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean SARRAILH

IMP. LOUIS-JEAN – GAP
Dépôt légal no 24 – 1963